

Síndrome nefrótico con depósitos mesangiales de IgM. Respuesta al tratamiento

A. GONZALO *, F. MAMPASO **, N. GALLEGO *, R. MATESANZ * y J. ORTUÑO *.

Servicio de Nefrología. Servicio de Anatomía Patológica. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Se estudian 19 casos de síndrome nefrótico idiopático, con edades comprendidas entre 3 y 45 años. La microscopía óptica muestra moderado incremento de células y matriz mesangial, y en inmunofluorescencia depósitos difusos de IgM generalmente asociados a C₃. En microscopía electrónica se encuentran depósitos electro densos en el mesangio. En el momento de la biopsia renal los niveles de IgM sérica están significativamente elevados.

Se compara el curso de estos casos con el de un grupo de 11 pacientes con síndrome nefrótico idiopático sin depósitos en inmunofluorescencia, con edades entre 5 y 59 años, que recibieron el mismo tratamiento. El tiempo medio de seguimiento para ambos grupos es de 3 años. El análisis de la respuesta inicial a esteroides muestra que no hay diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que los depósitos de IgM no constituyen un marcador de la respuesta inicial al tratamiento.

El posible significado patógeno de los depósitos de IgM está por determinar y resulta, por tanto, difícil establecer si los depósitos de IgM representan una forma distinta de enfermedad con implicaciones pronósticas a largo plazo o si se trata únicamente de un elemento inmunológico más, no necesariamente relacionado con la patogenia del síndrome nefrótico idiopático.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Depósitos de IgM.

**NEPHROTIC SYNDROME WITH IGM MESANGIAL DEPOSITS.
RESPONSE TO THERAPY**

SUMMARY

We have studied nineteen patients with idiopathic nephrotic syndrome with ages ranging from 3 to 45 years. Light microscopy showed moderate increase in mesangial cells and matrix. By immunofluorescence microscopy, generalized and diffuse mesangial deposits of IgM were demonstrated in all cases. Electron microscopy examination showed electron dense deposits localized in the mesangium in eleven cases. At the time of renal biopsies, serum levels of IgM were significantly elevated. In this study we have compared the clinical course of this group of patients with another group of patients also presenting idiopathic nephrotic syndrome without immunological deposits localized in the glomeruli, ages ranging from 3 to 59 years as well as having been treated as the former group. The mean follow-up for both groups was three years. Response to steroid therapy was similar in both groups of patients, suggesting that IgM mesangial deposits is not a marker for the initial response to treatment. The possible pathogenic mechanisms of IgM deposits are yet not well known. It is difficult to determine whether IgM deposition in the glomeruli represents really a disease of its own with long term prognostic implications or whether it is only a concomitant immunological finding not necessarily related with the pathogenesis of the idiopathic nephrotic syndrome.

Recibido: 23 de diciembre de 1982.
En forma definitiva: 22 de febrero de 1983.
Aceptado: 28 de febrero de 1983.
Premio Hospital 1982.
Correspondencia: Dra. Ana Gonzalo.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Carretera Colmenar, km. 9,1.
Madrid-34.

Key words: Nephrotic syndrome. IgM deposits.

INTRODUCCION

El empleo sistemático de la biopsia renal en casos con síndrome nefrótico idiopático ha permitido clasificar las tres formas histológicas principales (lesiones glomerulares mínimas, hialinosis segmentaria y focal y glomerulonefritis mesangial), así como establecer ciertas correlaciones anatomoclínicas.

En el caso de las lesiones glomerulares mínimas la etiología y patogenia todavía no se conocen bien. Los complejos inmunes circulantes que se han encontrado en el suero de estos pacientes no tienen un significado patógeno definido y más parece que esta enfermedad está en relación con un trastorno impreciso en la función de las células T. El complemento y las inmunoglobulinas están ausentes y este dato negativo es uno de los principales criterios para el diagnóstico.

Sin embargo, la glomerulonefritis mesangial es una entidad no totalmente definida. Recientemente COHEN¹ y BHASIN² han descrito un grupo de casos con síndrome nefrótico o proteinuria asintomática, con proliferación mesangial y depósitos difusos de IgM, sugiriendo que los depósitos de IgM se pueden encontrar con más frecuencia que la descrita y tener además un significado pronóstico.

En este trabajo se describe un grupo de casos con síndrome nefrótico y depósitos difusos de IgM. El curso clínico de éstos se compara con el de un grupo de casos con síndrome nefrótico sin depósitos en inmunofluorescencia. El objetivo de este estudio es analizar la significación clínica de los depósitos de IgM.

casos sin depósitos en inmunofluorescencia. Los criterios de selección, en los 19 casos que se estudian, son la existencia de depósitos difusos glomerulares de IgM aislada o asociada a C₃ en el síndrome nefrótico idiopático, que representan el 7,7 % de las nefropatías glomerulares primarias.

Microscopia óptica.—La fijación del tejido renal se ha realizado en solución alcohólica de Bouin durante 8-10 horas, embebida en parafina y seccionada a 3 micras. Las tinciones empleadas han sido hematoxilina y eosina, PAS, tricómico de Masson y plata metenamina (Jones).

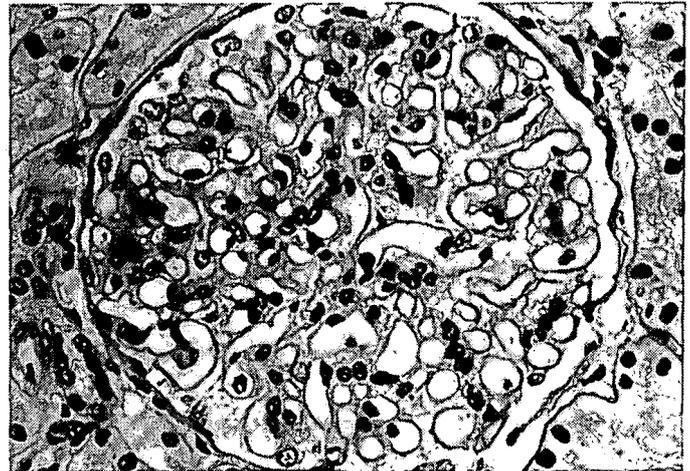


Fig. 1.—Proliferación moderada de células mesangiales; x 320.

Inmunofluorescencia.—El tejido renal se ha congelado con isopentano en nitrógeno líquido utilizando sueros monoespecíficos conjugados a la fluoresceína anti-IgA, IgG, IgM (Meloy), C_{1q}, C₄, C₃ (Behring). La mono especificidad de los antisueros se ha confirmado mediante inmunoelectroforesis. La intensidad de la fluorescencia se ha valorado de 0 a 3+ (0 negativo y 3+ intensidad máxima). En varias ocasiones y en diferentes períodos de tiempo se han utilizado simultáneamente antisueros anti-IgM (IgA, IgG, C₃) de Capell y de Nordic, con resultados similares en la positividad, patrón e intensidad de la fluorescencia a la obtenida con el antisuero anti-IgM (IgA, IgG) de Meloy. Otros controles incluyen aplicación de antisueros anti-IgM (IgG, IgA, C₃) de Meloy, Capell y Nordic a tejido renal procedente de resección de pieza quirúrgica o de material de autopsia, sin objetivar diferencias en la positividad, intensidad o negatividad de la fluorescencia entre los tres tipos de antisueros.

Microscopia electrónica.—La fijación se ha realizado en tetróxido de osmio 1 % y las secciones estudiadas con microscopio Jeol 100 CX. En todos los casos se han examinado un mínimo de tres glomérulos.

Datos clínicos.—Se han empleado las siguientes definiciones: Síndrome nefrótico: asociación de proteinuria > 50 mg/kg/día, proteínas totales < 6,0 g/100 ml. y albúmina inferior a 3,0 g/100 ml. independientemente de que existan o no edemas y/o hiperlipidemia; hematuria microscópica: la presencia de más de 10.000 hematíes en el recuento de Addis; insufi-

TABLA I
IMUNOFLUORESCENCIA

Caso	IgG	IgA	IgM	C ₃	C _{1q}	C ₄
J. C.	—	—	2+	1+	—	1+
V. H.	—	—	2+	—	—	—
E. S.	—	—	1+	1+	—	—
P. L.	—	—	3+	1+	1+	1+
I. S.	1+	—	2+	2+	1+	1+
E. R.	—	1+	2+	2+	—	—
R. C.	—	—	1+	1+	—	—
J. G.	—	—	2+	1+	—	—
T. J.	—	—	3+	3+	—	—
A. A.	—	—	2+	2+	—	—
B. E.	—	—	3+	1+	—	—
C. N.	—	—	1+	—	—	—
A. N.	—	—	2+	2+	—	—
J. G.	—	—	3+	1+	—	—
B. N.	—	—	3+	1+	—	—
P. L.	—	—	2+	—	—	—
A. B.	—	—	2+	1+	—	—
E. S.	—	—	3+	1+	—	—
I. V.	—	—	2+	—	—	—

MATERIAL Y METODOS

Desde junio de 1977 a junio de 1982 se han realizado 450 biopsias renales; 244 corresponden a nefropatías glomerulares primarias estudiadas con inmunofluorescencia. Cuarenta y seis con síndromes nefróticos idiopáticos: 19 casos con depósitos difusos de IgM, 16 casos de hialinosis segmentaria y focal y 11

TABLA II

NIVELES DE LA IgM SERICA

	N.º	Media mg/100 ml.	DS	Normal ± 2 DS
Controles	80	155	47,5	60-250
SN IgM +	18	317 *	220	
SN sin depósitos	11	190	71	
SN HSF	11	159	98	

* p < 0,01.

ciencia renal: nitrógeno ureico (BUN) > 35 mg/100 ml. y/o creatinina en plasma > 2,0 mg/100 ml. y/o aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/1,73 m²; hipertensión: tensión arterial diastólica > 90 mmHg; corticosensibles: ausencia de proteinuria y niveles séricos normales de proteínas al menos durante una semana; recidiva: reaparición de la proteinuria o del síndrome nefrótico después de 2 meses en remisión; corticodependencia: reaparición de la proteinuria o del síndrome nefrótico durante el tratamiento o en los dos primeros meses después de finalizar el tratamiento; córtico resistencia: persistencia del síndrome nefrótico a los 2 meses de tratamiento.

Los pacientes con síndrome nefrótico han sido tratados con prednisona 1 mg/kg/día durante un mes. En los dos siguientes meses la dosis se ha reducido a 1 mg/kg. en días alternos y posteriormente se ha iniciado un descenso gradual, de forma que la duración total del tratamiento no resulte superior a 5 meses. Los casos córtico resistentes han recibido clorambucil 0,2 mg/kg/día durante 3 meses. La dosis total acumulativa no ha sido en ningún caso superior a 25 mg/kg.

Los niveles séricos de inmunoglobulinas se han realizado por inmunodifusión radial utilizando placas comercializadas (Behring).

Los pacientes con edad inferior a 14 años se ha realizado la biopsia renal en los casos de: córtico resistencia, córtico dependencia y tercera recidiva. En los pacientes con edad superior a 14 años la biopsia renal se ha indicado en el momento del diagnóstico del síndrome nefrótico.

RESULTADOS

Microscopia óptica.—En todas las biopsias se han examinado un mínimo de ocho glomérulos. La alteración más importante ha sido un incremento moderado o leve de la matriz y células mesangiales (Fig. 1). En todas las biopsias los glomérulos mostraban un aspecto similar con discretas variaciones en el grado de proliferación mesangial. No se han observado alteraciones túbulo intersticiales ni arteriolas.

Inmunofluorescencia.—En todos los casos existen depósitos difusos, granulares, en patrón mesangial de IgM (Fig. 2). En 15 casos se encuentran también depósitos de C₃. La intensidad de la fluorescencia de C₃ es, en general, inferior a la intensidad de la IgM. También se han observado depósitos débiles de IgG e IgA en dos casos y de C₁q y C₄ en 2 y 3 casos, respectivamente.

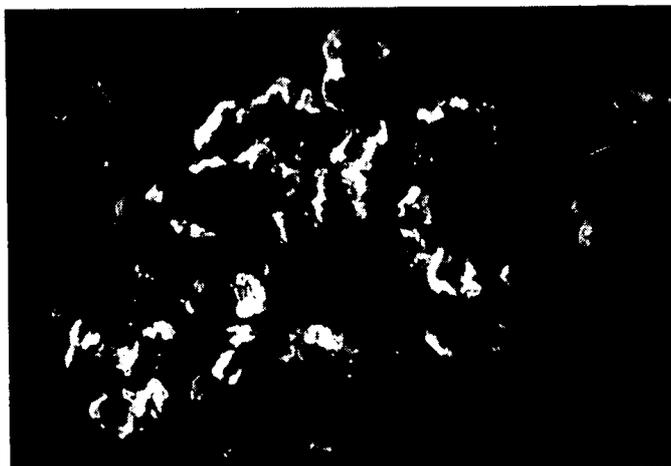


Fig. 2.—Depósitos mesangiales de IgM; x 250.

Los resultados de la inmunofluorescencia se resumen en la tabla I.

Microscopia electrónica.—El estudio con microscopia electrónica ha mostrado variable aumento de células y matriz mesangial en todos los casos. No se han observado lesiones segmentarias de esclerosis. En 11 de 19 casos se encuentran depósitos electro densos, bien definidos, localizados en el mesangio, granulares y de apariencia homogénea (Fig. 3). Los pies de los podocitos se encuentran fusionados en todos los casos.

Clínica

El estudio comprende 19 casos. Ocho son varones y 11 son mujeres, con edades entre los 3 y 45 años. La clínica renal estuvo precedida de una infección respiratoria en 6 casos, de escarlatina en uno y de alergia alimenticia en otro. Sólo en un caso se objetivó elevación del título de ASLO. Los anticuerpos antinucleares han sido negativos en todos los casos y las determinaciones de C₃ y C₄ normales. El síndrome nefrótico se objetivó en todos los casos en el primer examen. En 4 casos se asoció a hematuria microscópica transitoria. En todos la función renal es normal y ninguno cursa con hipertensión. En la mayoría de los casos la biopsia renal se ha realizado en los primeros 3 meses del comienzo de la nefropatía. El tiempo conocido de evolución oscila entre los 6 meses y 5 años. El tiempo medio de seguimiento es de 3 años.

Niveles séricos de IgM.—En el momento de la biopsia renal los niveles de IgM sérica significativamente elevados (p < 0,01). Nueve casos tienen valores superiores a 2 DS (tabla II). Se han estudiado también los valores de IgM sérica en 11 casos de síndrome nefrótico idiopático sin depósitos en inmunofluorescencia y en 11 casos de síndrome nefrótico con hialinosis segmentaria y focal, constatando que los valores medios son similares a los valores medios normales.

Respuesta al tratamiento.—Dos pacientes presentaron remisión espontánea y 17 recibieron un ciclo de esteroides. Doce casos con córtico sensibles y 5 casos son córtico resistentes. Los córtico resistentes recibieron un

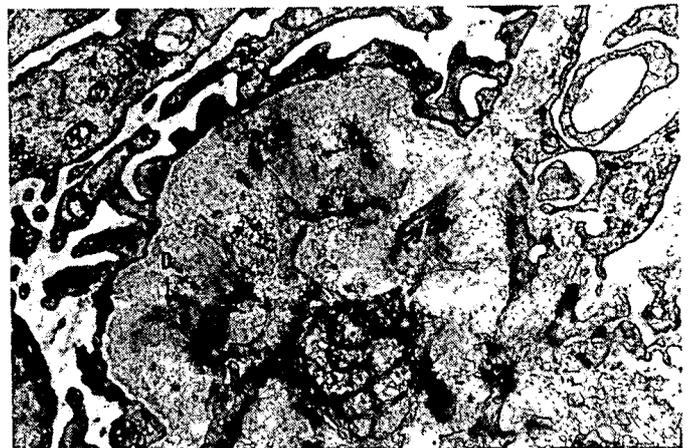


Fig. 3.—Depósitos electro densos (D) en el mesangio; x 12,400.

ciclo de clorambucil induciendo respuesta en un caso. Uno de los casos que no respondieron al clorambucil presentó una remisión espontánea tardía. Siete de los pacientes córtico sensibles recidivan (3 son córtico dependientes y 4 presentan una recidiva tardía). En el momento actual, 16 pacientes están en remisión, 2 con síndrome nefrótico y uno en insuficiencia renal.

Se compara el curso de los 19 casos de síndrome nefrótico con depósitos difusos de IgM ya analizado, con el curso de 11 casos con síndrome nefrótico sin depósitos en inmunofluorescencia ni en microscopía electrónica, con edades comprendidas entre 3 y 59 años, que recibieron el mismo tratamiento y con un tiempo de seguimiento de 3 años. Los resultados se resumen en la tabla III. La edad media es más alta en el grupo con depósitos de IgM debido a que incluye 8 niños (edad inferior a 14 años) y 11 adultos, mientras que en el grupo sin depósitos hay 8 niños y 3 adultos. El intervalo entre la clínica y la biopsia renal es superior en el grupo sin depósitos, lo cual se explica por el grupo de niños que, como ya se ha comentado, tienen indicaciones de biopsia renal diferentes de los adultos y no se biopsian en el primer brote rutinariamente. La conclusión más significativa que se desprende de este dato es que los depósitos de IgM no están en relación con la duración de la enfermedad. La respuesta al tratamiento ha sido la siguiente: un caso presentó remisión espontánea y 10 recibieron un ciclo de esteroides. Ocho casos son córtico sensibles y 2 córtico resistentes. Cinco casos córtico sensibles, recidivan (3

son córtico dependientes y 2 tienen una recidiva tardía). Los 2 casos córtico resistentes que recibieron clorambucil remitieron. En el momento actual los 11 casos están en remisión.

La comparación de la respuesta al tratamiento muestra que no hay diferencias significativas entre los dos grupos en la respuesta inicial a esteroides (χ^2 de Yates: NS), indicando que la presencia de depósitos de IgM no constituye un marcador de la respuesta inicial al tratamiento.

El estudio del reducido grupo de la infancia —con las mismas indicaciones de biopsia renal— que incluye 8 casos con depósitos de IgM y 8 casos sin depósitos, muestra (tabla IV) que la respuesta a esteroides es igual en ambos grupos y que el intervalo entre la clínica renal y la biopsia es muy similar, indicando de nuevo que los depósitos de IgM no están en relación con la duración de la enfermedad.

DISCUSION

Se describen 19 casos de síndrome nefrótico idiopático con proliferación mesangial moderada y depósitos difusos de IgM, generalmente asociados a C₃, en inmunofluorescencia.

Las clasificaciones clásicas en el síndrome nefrótico idiopático se han basado en datos histológicos^{3,4}. Se conocen principalmente las lesiones glomerulares mínimas, la hialinosis focal y la glomerulonefritis mesangial. Además, en 1978 COHEN¹ y BHASIN² describen un grupo de casos con síndrome nefrótico o proteinuria asintomática, con proliferación mesangial y depósitos difusos de IgM. COHEN sugiere que estos hechos apoyan la existencia de una entidad que denomina «nefropatía IgM».

La mayoría de los autores consideran que las lesiones glomerulares mínimas se definen por su aspecto histológico normal o por una proliferación mesangial mínima en ausencia de depósitos de inmunoglobulinas^{3,5}. Sin embargo, algunos autores han clasificado de lesiones mini-

TABLA III

DATOS PRINCIPALES EN EL SINDROME NEFROSICO CON DEPOSITOS DE IgM Y SIN DEPOSITOS EN INMUNOFLUORESCENCIA

	SN IgM +	SN sin depósitos
N.º de casos	19	11
Edad (x̄ años)	(3-45)	(3-59)
Sexo	17	11
V/M	8/11	10/1
Intervalo biopsia (x̄ meses)	8	19
Evolución (x̄ años)	3,2	3,4
Remisión espontánea	2	1
Córtico sensibles	12 * (70 %)	8 * (80 %)
:Recidivan	4	2
Córtico dependientes	3	3
Córtico resistentes	5	2
Responden a clorambucil	1	2
No responden a clorambucil	4	0
Remisión	16	11
Síndrome nefrótico	2	0
Insuficiencia renal	1	0

* χ^2 de Yates = NS.

SN-IgM +: 8 niños y 11 adultos.

SN sin depósitos: 8 niños y 3 adultos.

TABLA IV

SINDROME NEFROSICO EN LA INFANCIA (< A 14 AÑOS) CON DEPOSITOS DE IgM Y SIN DEPOSITOS EN INMUNOFLUORESCENCIA

	SN IgM+	SN sin depósitos
N.º de casos	8	8
Edad (x̄ años)	(3-13)	(3-12)
Sexo	9	7
V/M	5/3	7/1
Intervalo biopsia (x̄ meses)	15	21
Evolución (x̄ años)	3,4	3,0
Remisión espontánea	1	1
Córtico sensibles	7	7
Córtico resistentes	0	0

mas casos con depósitos de IgM y C₃ en el glomérulo⁶⁻⁸. La glomerulonefritis mesangial se define por proliferación y aumento de la matriz mesangial. La inmunofluorescencia es generalmente negativa en estos casos, aunque se han observado en algunos depósitos de IgM y C₃⁹. En la hialinosis focal el glomérulo sin lesiones de esclerosis puede aparecer normal y ser interpretado como lesiones mínimas o presentar una proliferación mesangial y ser diagnosticado de glomerulonefritis mesangial.

Nuestros 19 pacientes pueden ser considerados, según criterios morfológicos, como casos de lesiones glomerulares mínimas o glomerulonefritis mesangial, o también, por los depósitos difusos de IgM, como casos de nefropatía IgM. La intensidad de la proliferación (descrita como moderada) parece más de acuerdo con la glomerulonefritis mesangial que con las lesiones mínimas, aunque el grado de celularidad que sirve para diferenciar ambas formas histológicas es frecuentemente subjetivo y arbitrario.

La significación de los depósitos de IgM no es por el momento bien conocida. Se han observado patrones similares de inmunofluorescencia en casos de lesiones mínimas¹⁰⁻¹³, glomerulonefritis mesangial¹⁴⁻¹⁷ y en otras nefropatías glomerulares primarias que se presentan clínicamente como proteinuria asintomática o hematuria recurrente¹⁶⁻¹⁹. McCLUSKEY considera que los depósitos de IgM en el síndrome nefrótico son proteínas depositadas secundariamente en un tejido renal previamente lesionado. Si los depósitos mesangiales de IgM representan un reflejo de la disfunción en el proceso de aclaramiento de agregados macromoleculares —y constituyen un epifenómeno— pueden tener un significado patógeno ulterior liberando factores que aumenten la permeabilidad capilar²⁰. Por otra parte CAVALLO¹¹ indica que los depósitos de IgM fijan complemento heterólogo y tienen un patrón de elución similar al de los complejos inmunes por lo que podrían representar una reacción antígeno anticuerpo.

En todo caso es importante saber si los depósitos de IgM indican un pronóstico peor como se ha sugerido por algunos autores^{1,10,17}, aunque no por otros²¹. En este estudio los depósitos de IgM no han condicionado una respuesta inicial a los esteroides significativamente diferentes al de un grupo sin depósitos en inmunofluorescencia. COHEN¹ y ALLEN¹⁰ observan mayor incidencia de córtico resistencia y LAWLER¹⁷ estima que, aunque el pronóstico a corto plazo es bueno, en la evolución algunos casos presentan insuficiencia renal. VILCHES²¹, por el contrario, considera que la evolución es similar a la del síndrome nefrótico sin depósitos.

El posible significado patógeno de los depósitos de IgM está por determinar. Este estudio muestra que no están en relación con la duración de la enfermedad. Quizá pueden estar relacionados con los niveles altos de IgM sérica que hemos encontrado en estos pacientes y que también se han descrito por otros autores²², tanto en la recidiva como en la remisión, en casos de síndrome

nefrótico córticosensible con lesiones mínimas, reflejando una alteración en la función de las células T que inducen una respuesta constante IgM sin conversión a IgG.

Hasta el momento las series descritas son reducidas y el tiempo de evolución limitado. Es, por tanto, difícil establecer si los depósitos de IgM representan una forma distinta de enfermedad con implicaciones pronósticas a largo plazo o si se trata únicamente de un elemento inmunológico más, no necesariamente relacionado con la patogenia del síndrome nefrótico idiopático.

BIBLIOGRAFIA

1. COHEN, A. H.; BORDER, W. A., y GLASSOCK, R. J.: «Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits». *Lab. Invest.*, 36: 610-619, 1978.
2. BHASIN, H. K.; ABUELO, J. G.; NAYACK, R., y ESPARZA, A. R.: «Mesangial proliferative glomerulonephritis». *Lab. Invest.*, 39: 21-29, 1978.
3. HABIB, R., y KLEINKNECHT, C.: «The primary nephrotic syndrome of childhood». *Pathol. Ann.*, 6: 417-474, 1971.
4. MOREL-MAROGER, L.; LEATHEM, A., y RICHEL, G.: «Glomerular abnormalities in non-systemic diseases». *Am. J. Med.*, 53: 170-184, 1972.
5. CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; OGG, C. S.; SHARPSTONE, P., y BROWN, C. B.: «The nephrotic syndrome in adults with "minimal change" glomerular lesions». *Q. J. L. Med.*, 43: 461-488, 1974.
6. MICHAEL, A. F.; McLEAN, R. H.; ROY, L. P.; WESTBERG, N. C.; HOYER, J. R.; FISH, A. J., y VERNIER, R. H.: «Immunologic aspects of the nephrotic syndrome». *Kidney Int.*, 3: 105-115, 1973.
7. NEWMAN, W. J.; TISHER, C. C.; McCOY, R. C.; GUNNELS, J. C.; KRUEGER, R. P.; CLAPP, J. R., y ROBINSON, R. R.: «Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults». *Medicine*, 55: 67-87, 1976.
8. PRASAD, D.; ZIMMERMAN, S., y BURKHOLDER, P.: «Immunohistologic features of minimal change nephrotic syndrome». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 345-349, 1977.
9. WALDEHERR, R.; GUBLER, M. C.; LEVY, M.; BROYER, M., y HABIB, R.: «The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 10: 171-179, 1978.
10. ALLEN, W. R.; TRAVIS, L. B.; CAVALLO, T.; BROUHARD, H. B., y CUNNINGHAM, R. J.: «Immune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome: clinical relevance». *J. Pediatr.*, 100: 188-191, 1982.
11. CAVALLO, T., y JOHNSON, M. P.: «Immunopathologic study of minimal change glomerular disease with mesangial IgM deposits». *Nephron.*, 27: 281-284, 1981.
12. McCLUSKEY, R. T.: «Case records of the Massachusetts General Hospital». *N. Engl. J. Med.*, 303: 382-388, 1980.
13. VILCHES, A. R.; CAMERON, J. S., y TURNER, D. R.: «Minimal change disease with mesangial IgM deposits». *N. Engl. J. Med.*, 303: 1480, 1980.
14. GONZALO, A.; MAMPASO, F.; TERUEL, J., y ORTUÑO, J.: «IgM mesangial deposits in nephrotic syndrome». *J. Clin. Pathol.*, 34: 688-689, 1981.
15. MAMPASO, F.; GONZALO, A.; TERUEL, J.; LOSADA, M.; GALLEGO, N.; ORTUÑO, J., y BELLAS, C.: «Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 16: 230-234, 1981.
16. HELIN, H.; MUSTONEN, J.; PASTERNAK, A., y ANTONEN, J.: «IgM-associated glomerulonephritis». *Nephron.*, 31: 11-16, 1982.
17. LAWLER, W.; WILLIAMS, G.; TARPEY, P., y MALLICK, N. P.: «IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis». *J. Clin. Pathol.*, 33: 1029-1038, 1980.
18. PARDO, V.; BERIAN, M. G.; LEVI, D. F., y STRAUSS, J.: «Benign primary hematuria. Clinico pathology study of 65 patients». *Am. J. Med.*, 67: 817-822, 1979.
19. VAN DE PUTTE, L. B. A.; DE LA RIVIERE, G. B., y VAN BREDA VRIESMAN, P. J. C.: «Recurrent or persistent hematuria; sign of mesangial immune-complex deposition». *N. Engl. J. Med.*, 290: 1165-1169, 1974.
20. MICHAEL, A. F.; KEANE, W. F.; RAIJ, L.; VERNIER, R. L., y MAYER, S. M.: «The glomerular mesangium». *Kidney Int.*, 17: 141-154, 1980.
21. VILCHES, A. R.; TURNER, D. R.; CAMERON, J. S.; OGG, C. S.; CHANTLER, C., y WILLIAMS, D. G.: «Significance of mesangial IgM deposition in minimal change nephrotic syndrome». *Lab. Invest.*, 46: 10-15, 1982.
22. GIANGIACOMO, J.; CLEARY, T. G.; COLE, B. R.; HOFFSTEN, P., y ROBSON, A. M.: «Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome: a possible cause of minimal-change nephrotic syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 293: 8-12, 1975.