

Glomerulonefritis por depósitos mesangiales de IgA (enfermedad de Berger). Parámetros evolutivos

A. COVARSI, R. FLORES, P. BARCELO, J. M. SANTAULARIA, J. BALLARIN y G. DEL RIO.

Fundación Puigvert. Barcelona
Servicio de Nefrología

RESUMEN

Se comentan 34 casos de enfermedad de Berger que suponen el 17 % de las glomerulonefritis primitivas confirmadas por biopsia renal en el transcurso de tres años. Las formas de presentación clínica e histológica fueron variables, destacando las hematurias recurrentes en los dos tercios de los casos y la glomerulonefritis focal y segmentaria en el 40 % respectivamente. La IgA sérica se halló elevada en 15 casos, estando el valor promedio significativamente elevado con respecto a los valores normales. No se halló validez pronóstica en la presencia de hematurias recurrentes, el aumento de la IgA sérica, ni en las formas histológicas. Únicamente el tiempo de evolución tuvo un cierto valor pronóstico al comparar entre sí los casos con insuficiencia renal y los asintomáticos.

Palabras clave: IgA, glomerulonefritis, hematuria recidivante.

SUMMARY

Thirty-four cases of Berger's disease, 17 % of all primitive glomerulonephritis studied by renal biopsy during 3 years, are described. The clinical and histological presentation was variable, being notable the recurrent hematurias in two thirds of the cases and the focal and segmentary glomerulonephritis in 40 %. Serum IgA was elevated in 15 cases, being the average significantly higher than normal values. The presence of recurrent hematuria, the increase of serum IgA, or the different histologic forms, had no prognostic value. Only the time of evolution had a certain prognostic value when comparing the cases with renal failure with those asymptomatic.

INTRODUCCION

Desde su descripción inicial por BERGER e HINGLAIS,¹ la nefropatía IgA ha sido reconocida como una entidad clínicohistológica propia; definida por el depósito mesangial de IgA, en ausencia de enfermedad sistémica, la microscopía óptica muestra diversas formas histológicas^{2,3,4,5}; clínicamente puede presentarse como hematurias recurrentes, en especial en niños³, asociada a infecciones de las vías respiratorias o del tracto digestivo, o descubrirse fortuitamente por las anomalías del sedimento urinario^{6,7,8}.

El pronóstico benigno indicado en las publicaciones iniciales, ha sido cuestionado en trabajos recientes por la aparición de insuficiencia renal⁹ en un 25 % de los casos. Diversos autores han intentado correlacionar dicha evolución con parámetros clíni-

cos e histológicos sin llegar a conclusiones uniformes^{10,11,12}.

El propósito de este trabajo es estudiar la evolución de 23 casos controlados periódicamente durante un promedio de tres años y analizar los posibles factores agravantes.

MATERIAL Y METODO

Durante el periodo comprendido entre octubre de 1975 y diciembre de 1978 se practicaron en nuestro servicio 301 biopsias renales, de las cuales 34 se clasificaron como enfermedad de Berger en base a la presencia de IgA como inmunoglobulina predominante y de localización mesangial y a la ausencia de enfermedad sistémica. Seis casos tenían una biopsia previa sin estudio con inmunofluorescencia, aunque la segunda biopsia realizada en dicho período permitió su inclusión en el presente trabajo.

La eliminación urinaria de proteínas se midió con la técnica del biuret en orina recogida durante 24 horas; el fil-

trado glomerular se determinó por el aclaramiento endógeno de creatinina, considerándose normal por encima de 80 ml/min.

Los niveles séricos de IgG, IgA o IgM se determinaron mediante inmunodifusión radial en placas comercializadas (Behring), estableciendo los valores normales sobre 200 controles sanos y aplicando dos desviaciones *standard* a los valores medios. Los niveles séricos de C_{1q}, C₄ y C₃ se dosificaron según el método de MANCINI, utilizando antisueros mono-específicos.

La determinación de inmunocomplejos circulantes se realizó mediante la técnica de polietilén-glicol, que comporta una precipitación con PEG al 3,5 % e inmunodifusión radial frente a IgG, IgA, IgM y C₃ con placas Behring.

El examen histológico se realizó en cortes de 3-4 micras, previa fijación del tejido en paraformaldehído y tinciones con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson e impregnación argéntica de JONES. Para la inmunofluorescencia las piezas se congelaron con isopentano en nitrógeno líquido, utilizando sueros mono-específicos, conjugados a fluoresceína, anti-IgA, IgG, IgM. C_{1q}, C₃ y fibrinógeno, cuya especificidad fue comprobada.

Veintitrés casos se siguieron durante más de un año, con controles periódicos cada 4-6 meses. Se prestó especial atención a la persistencia de las anomalías del sedimento, las variaciones de la función renal y de la tensión arterial, y como mínimo una vez al año se determinaron los niveles séricos de las inmunoglobulinas.

Al final del período de estudio se consideraron asintomáticos aquellos casos con función renal y tensión arterial normal y ausencia de proteinuria y/o hematuria en un plazo mínimo de 6 meses antes de la última revisión; como estacionarios aquellos en que persistieron las anomalías del sedimento; no hubo variaciones ostensibles de la tensión arterial y el aclaramiento de creatinina no descendió más de un 10 % respecto a la primera determinación y se consideraron agravados aquellos cuyo aclaramiento de creatinina fue inferior en un 10 % al inicial.

RESULTADOS

En el período de estudio se practicaron 301 biopsias renales, de las cuales 34 correspondieron a enfermedad de Berger o glomerulonefritis por depósitos mesangiales de IgA, lo que equivale al 11 % de la totalidad de las biopsias renales y al 17 % de las glomerulonefritis primitivas.

La edad de presentación osciló entre los 8 y 58 años, con un promedio de 23; la relación varón-hembra fue de 3,2 a 1.

La forma de comienzo se reseña en la tabla I; destacan las hematurias recurrentes, en relación o no con procesos infecciosos de las vías respiratorias, y el síndrome proteinuria-hematuria. En el momento de

la biopsia renal, 9 casos presentaban insuficiencia renal, (en 4 de los cuales fue transitoria en el contexto de un síndrome nefrítico agudo) y 7 eran hipertensos (tabla II).

TABLA II
DATOS CLINICOS EN EL MOMENTO DE LA BIOPSIA RENAL

Proteinuria solitaria	7 (20,3 %)
Hematuria aislada	12 (34,8 %)
Proteinuria-hematuria	10 (29 %)
Síndrome nefrítico agudo	4 (11,6 %)
Síndrome nefrítico	1 (2,9 %)
Hipertensión arterial	7* (20,3 %)
Insuficiencia renal	9* (25,1 %)

* En 3 casos asociados.

La determinación de las inmunoglobulinas séricas realizada en el momento de la biopsia renal mostró un aumento de la IgA sérica en 15 casos, siendo el valor medio estadísticamente significativo con respecto a los normales ($p < 0,001$). Los valores medios de la IgG y de la IgM no variaron significativamente ($p < 0,10$ y $p < 0,20$ respectivamente) (Tabla III). Los valores medios de IgA en el momento de la biopsia y al final del período de evolución no mostraron variaciones significativas.

TABLA III
INMUNOGLOBULINAS SERICAS

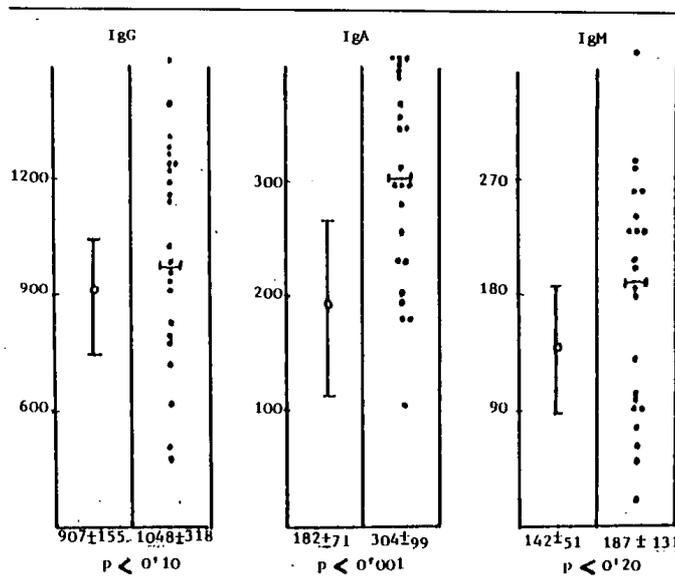


TABLA I

Forma de comienzo:	
Proteinuria	5* (14,5 %)
Proteinuria-hematuria	13* (37,7 %)
Hematuria recurrente	23* (66,7 %)
Síndrome nefrítico agudo	1 (2,9 %)

* 1 caso con proteinuria de rango nefrítico.
* 8 casos con proteinuria y hematuria recurrente.

El complemento total y su fraccionamiento fue siempre normal. La determinación de inmunocomplejos circulantes sólo fue positiva en dos casos de 28.

En microscopia óptica la lesión más frecuente fue el incremento de la matriz mesangial, asociado o no a una proliferación de las células mesangiales, la mayoría de las veces poco importante, y en ocasiones con presencia de depósitos fucsínófilos de localiza-

ción mesangial (Fig. 1). La proliferación fue focal y segmentaria en un 40 % de los casos y difusa en el 23 %; en 4 casos sólo se encontró un incremento difuso de la matriz y otros 4 fueron clasificados como lesiones mínimas; finalmente en 3 ocasiones el material obtenido no fue suficiente para el diagnóstico y un caso, por lo avanzado de las lesiones fue también inclasificable. La afectación túbulo-intersticial, en general poco importante, estuvo en relación con el daño glomerular. En 7 casos los vasos presentaron lesiones de arterio y/o arterioloesclerosis y en 5 depósitos insudativos en la pared vascular, de ellos 4 eran hipertensos (Tabla IV).

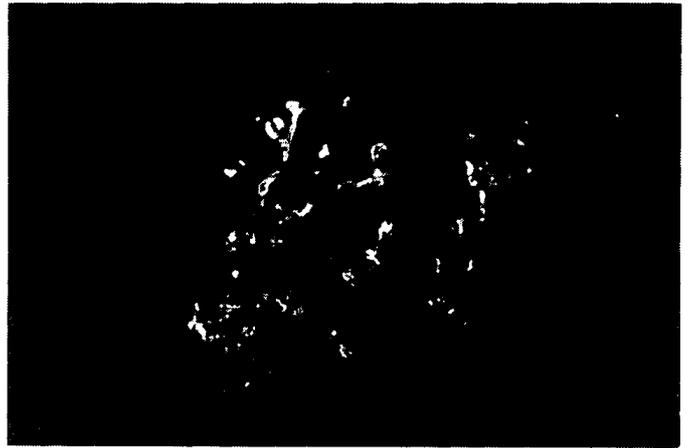


Fig. 2

Depósitos mesangiales de IgA.



Fig. 1

Depósitos mesangiales fucsínófilos.

TABLA IV

Formas histológicas:	
Lesiones mínimas	4 (11,6 %)
GN. focal y segmentaria	14 (40,6 %)
GN. mesangial	4 (11,6 %)
GN. proliferativa mesangial	8 (23,2 %)
Lesiones vasculares sobreañadidas ..	7 (20,5 %)
Lesiones intersticiales sobreañadidas	9 (25,1 %)

El examen mediante técnicas de inmunofluorescencia mostró siempre el depósito predominante del suero anti IgA con localización mesangial (Fig. 2), en cuatro casos aislada, 28 veces asociada a C₃ y con el mismo patrón 9 veces a IgG, 3 veces a IgM de forma focal y 5 al fibrinógeno. De 6 casos en que se investigó el suero anti C_{1q} fue positivo en 1 y con el mismo patrón granular en asas y de forma focal y segmentaria que la IgM.

Veintitrés casos se siguieron durante un promedio de 34 meses, oscilando entre un mínimo de 13 meses y un máximo de 120. Al final del período de seguimiento, 9 enfermos estaban asintomáticos, 12 permanecían estacionarios y 2 empeoraron, encontrándose uno en hemodiálisis periódica.

De los 23 casos, en 21 se determinó la IgA sérica en el momento de la biopsia, en 14 se encontró elevada y en 7 normal. De los 14 con aumento de la IgA, 6

estaban asintomáticos, 6 estacionarios y 2 empeoraron; en el grupo de los normales, 5 permanecían estacionarios y 2 asintomáticos. El cálculo estadístico de los valores séricos de IgA no mostró diferencias significativas entre los asintomáticos y los estacionarios.

La presencia o ausencia de hematurias recurrentes tampoco mostró una diferencia evolutiva. De los 15 con hematuria recurrente, 7 estaban asintomáticos al final del período de estudio y 2 con insuficiencia renal severa; mientras que de los que nunca habían tenido hematuria macroscópica, 2 estaban asintomáticos; 6 casos permanecían estacionarios en ambos grupos.

Cuando se comparó el tiempo de evolución entre los pacientes asintomáticos y los que presentaban una insuficiencia renal en el momento de la biopsia renal, se observó que era mayor en estos últimos (media de 125,2 meses) en relación con los primeros (media de 72,4 meses), siendo la diferencia ligeramente significativa ($p < 0,05$).

No se objetivó una correlación entre las formas histológicas y la evolución clínica (Tabla V), si bien de los 5 enfermos con insuficiencia renal permanente, 4 presentaron una glomerulonefritis focal y segmentaria y el 5.º una forma mesangial que cambió a focal y segmentaria en la segunda biopsia realizada 84 meses después.

TABLA V

CORRELACION CLINICO-HISTOLOGICA

	Asinto- máticos	Estacio- narios	Insuf. renal
Lesiones mínimas	2	2	0
GN. mesangial	0	3	1
GN. proliferativa mesangial	3	2	0
GN. focal-segmentaria	3	5	1

TABLA VI

BIOPSIAS RENALES ITERATIVAS

1.ª Biopsia	2.ª Biopsia	Intervalo (meses)
(1) Lesiones mínimas ..	GN proliferativa mesangial	30
(2) GN mesangial	GN proliferativa mesangial	96 y 84
(1) GN proliferativa mesangial	Inmodificada	18
(2) GN focal y segmentaria	Inmodificada	60 y 72

De las 6 biopsias iterativas, tres permanecieron inmodificadas (Tabla VI), otra pasó de lesiones mínimas a proliferativa mesangial y dos de mesangial a proliferativa focal y segmentaria.

DISCUSION

Se han estudiado 34 casos de enfermedad de Berger diagnosticados en base al depósito predominante de IgA de localización mesangial, que constituyeron el 17 % de las glomerulonefritis primitivas biopsiadas en nuestro servicio entre octubre de 1975 y diciembre de 1978. Esta frecuencia es similar a la de la literatura francesa^{13,10,2}, italiana¹¹ y española^{14,6}, superior a la anglosajona^{8,4,15,16}, e inferior a la japonesa^{17,18}.

Descritas inicialmente como hematurias recurrentes por glomerulonefritis focal y segmentaria, posteriores publicaciones han mostrado una gran diversidad en cuanto a la forma de presentación clínica y al diagnóstico histológico^{6,7,3,4,16,5}.

En nuestra casuística destacan como forma de presentación, halladas en el momento de la biopsia renal, las hematurias recurrentes en un 66,7 % de los casos y las anomalías del sedimento en un 84 %. La existencia de síndrome nefrótico, el comienzo agudo y la asociación con hipertensión arterial e insuficiencia renal, son hechos ya reseñados en la literatura^{18,19,10,2,20,8}.

La variabilidad de las formas histológicas comprende desde alteraciones mínimas hasta lesiones proliferativas difusas, endo y extracapilares^{19,8}, si bien, la lesión elemental más frecuente es el incremento de la matriz mesangial, en general asociada a lesiones proliferativas, bien focales, como en el 40 % de nuestros casos, o bien, mesangiales, en el 23 % de nuestra casuística. No es infrecuente el hallazgo de depósitos fucsínófilos mesangiales y de lesiones vasculares de arterio y arteriolosclerosis y de depósitos insudativos en la pared de los pequeños vasos, que en general, ensombrecen el pronóstico.

Frente a la variedad de las formas histológicas, es conocida la uniformidad de los hallazgos en inmunofluorescencia. La presencia de IgA en distribución

mesangial, frecuentemente asociada a C₃, apoya la activación del complemento por la vía alterna^{21,14,5}; el depósito de C_{1q} con un patrón similar al de la IgM, en uno de nuestros casos, justifica la participación de la vía clásica en la activación del complemento¹⁶.

La elevación estadísticamente significativa del valor promedio de la IgA en la enfermedad de Berger respecto a los normales y otros tipos de glomerulonefritis^{22,23,24}, y la presencia de IgA mesangial, han servido de base para hipótesis patogénicas, en las que dicha inmunoglobulina participaría como componente de inmunocomplejos circulantes^{7,14}, como una inmunoglobulina anormal²⁵ que se depositaría en el mesangio o como anticuerpo dirigido contra un antígeno, exógeno o endógeno, de localización mesangial⁵.

La existencia de una IgA polimérica en pacientes con nefropatía IgA primitiva²⁷ y su presencia en el mesangio de pacientes afectos de enfermedad de Berger y síndrome de Schönlein-Henoch²⁸ ha sugerido que su producción por las células de las mucosas digestivas y respiratorias se vería incrementada por una respuesta antigénica anormal determinada por un defecto funcional de las células T supresoras frente la IgA cuyo carácter genético puede ser determinado²⁹. Esta hipótesis patogénica explicaría el depósito de inmunocomplejos en el mesangio y la recidiva de la enfermedad en pacientes trasplantados¹⁴.

El buen pronóstico de las descripciones iniciales se ha visto ensombrecido en publicaciones posteriores^{26,10,9}. La aparición de la hipertensión arterial en un 40 % de los casos y la evolución a la insuficiencia renal en un 23 % ha motivado que diversos autores se preocupen en buscar parámetros que indiquen el potencial evolutivo de la enfermedad, con resultados contradictorios en cuanto a la presencia o ausencia de hematurias recurrentes, aumento de la IgA sérica, formas histológicas y tiempo de evolución.

Nosotros hemos seguido a 23 enfermos durante un período superior al año, con un máximo de 10 años y un promedio de 3. Al final del cual 9 estaban asintomáticos, 12 estacionarios y 2 en insuficiencia renal avanzada.

Varios autores han correlacionado la aparición de la insuficiencia renal con parámetros clínicos e histológicos con resultados no siempre concordantes. Así mientras para DROZ y cols.¹⁰ el aumento de la IgA sérica es de buen pronóstico, IMBASCATI y cols.¹¹ encuentran un aumento de la incidencia de insuficiencia renal; ambos grupos hallan una baja incidencia de insuficiencia renal en los casos con hematuria recurrentes, mientras que para VAN DER PEET y cols.¹², tanto el aumento de la IgA sérica como las hematurias recurrentes, no muestran diferencias significativas desde el punto de vista pronóstico.

Nuestros resultados se asemejan a los del grupo de VAN DER PEET, no confiriendo valor pronóstico a la

elevación de la IgA sérica, a la presencia o ausencia de hematurias recurrentes ni a la forma histológica. Únicamente, el tiempo de evolución mostró una cierta significación ($p < 0,05$ y $> 0,01$) entre los enfermos asintomáticos y los que presentaron insuficiencia renal, careciendo de valor para un caso aislado, ya que frente a pacientes asintomáticos a los 108 meses, otros presentaban insuficiencia renal a los 75 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGER, J., y HINGLAIS, M.: «Le dépôts intercapillaires d'IgA-IgG». *J. Urol Nephrol.*, 1968, 74, 694-695.
2. DRUET, P. H.; BARIETY, J.; BERNARD, D. y LAGRUE, G.: «Les glomerulopathies primitives a dépôts mesangiaux d'IgA et d'IgG. Etude clinique et morphologique de 52 cas.» *Press. Med.*, 1970, 78, 583-587.
3. LEVY, M.; BEAUFILS, M.; GUBLER, M. C., y HABIB, R.: «Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease)». *Clin. Nephrol.*, 1973, 1, 63-69.
4. MCCOY, R. C.; ABROMOWSKY, C. R., y TISHER, C. C.: «IgA nephropathy». *Am. J. Pathol.*, 1974, 76, 123-144.
5. VERNIER, R. L.; RESNICK, J. S., y MAUER, S. M.: «Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis.» *Kidney Intern.*, 1975, 7, 224-231.
6. COVARSI, A.; GONZALO, A.; SARRIAS, J., y CARRERA, M.: «Enfermedad de Berger: estudio de 12 casos.» *Rev. Clin. Esp.*, 1978, 148, 69-72.
7. LAGRUE, G.; HIRBEC, G.; FOURNEL, M., y INTRATOR, L.: «Glomerulonephritis mesangiale a dépôts d'IgA. Etude des immunoglobulines seriques.» *J. Urol. Nephrol.*, 1974, 80, 385-392.
8. LOWANCE, D. C.; MULLINS, J. D., y McPHAIL, J. J.: «Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis.» *Kidney Intern.*, 1973, 3, 167-176.
9. LEGRAIN, M.; SALAH, H.; BEAUFILS, H.; FLORES ESTEVEZ, L. y GUEDON, J.: «Le pronostic des glomerulonephrites chroniques primitives de l'adulte.» *Nouv. Press. Med.*, 1978, 7, 533-538.
10. DROZ, D.: «Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA.» *Contr. Nephrol.*, 1976, 2, 150-157.
11. IMBASCIAI, E.; COLASANTI, G.; DI BELGIOIOSO, E. R.; BAUFI, G.; DURANTE, A.; RAGNI, C.; MINETTI, L., y D'AMICO, G.: «Long term follow-up of IgA mesangial deposits glomerulonephritis.» *Proc. EDTA*, 1977, 14, 472-477.
12. VAN DER PEET, J.; ARISZ, L.; BRENTJENS, J. R. H.; MARRINK, J., y HOEDEMACKEER, PH. J.: «The clinical course of IgA nephropathy in adults.» *Clin. Nephrol.*, 1977, 8, 335-340.
13. BERGER, J.; YANEVA, H.; NABARRA, B., y BARBANELL, C.: «Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation.» *Kidney Intern.*, 1975, 7, 232-241.
14. PEREZ GARCIA, R.; JOFRE, R.; VASCONEZ, F.; LOPEZ GOMEZ, J. M.; GARCIA DE VINUESA, M. S., y VALDERRABANO, F.: «La glomerulonephritis mesangial IgA.» *Med. Clin.*, 76: 285-290, 1981.
15. SISSONS, J. E. P.; WOODROW, D. F.; CURTIS, J. R.; EVANS, D. J.; GOWER, P. E.; SLOPER, J. C., and PETERS, D. K.: «Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits.» *Brit. Med. J.*, 1975, 3, 611-614.
16. ZIMMERMAN, S. W., y BURKHALDER, P. M.: «Immunoglobulin A nephropathy.» *Arch. Intern. Méd.*, 1975, 135, 1217-1223.
17. SHIRAI, T.; TOMINO, Y.; SATO, M.; YOSHIKI, T., y ITOH: «IgA nephropathy: clinicopathology and immunopathology.» *Contr. Nephrol.*, 1978, 9, 88-100.
18. YOKOSKA, H.; NAGASE, M.; MAEDA, T., y KOIDE, K.: «Mesangial IgA glomerulonephritis Clinico-pathological study of 85 cases.» *Contr. Nephrol.*, 1978, 9, 101-110.
19. CLARKSON, A. R., SEYMOUR, A. E.; THOMPSON, A. J.; HAYNES, W. D. G.; CHAN, Y. L., y JACKSON, B.: «IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology diverse clinical features and uncertain prognosis.» *Clin. Nephrol.*, 1977, 8, 459-471.
20. DE WERRA, P., MOREL-MAROGER, L., LEROUX-ROBERTS, C., y RICHET, G.: «Glomerulites a dépôts d'IgA diffus dans le mesangium. Etude de 96 cas chez l'adulte.» *Schweiz med. Wschr.*, 1973, 103, 761-768.
21. JENIS, E. H., y LONWTHAL, D. T.: «IgA nephropathy.» In *Kidney biopsy interpretation* p. 114-124. Ed. F. A. Davis Co. Philadelphia, 1977.
22. EVANS, D. J.; WILLIAMS, D. E.; PETERS, D. J.; SISSONS, J. E. P.; BULTON-JONES, J. M.; OGG, C. S.; CAMERON, J. S., y HOFFBRAND, B. I.: «Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome an idiopathic nephritis.» *Brit. Med.*, 1973, 3, 326-328.
23. CORDONNIER, D.; VIALTEL, P.; CHENAIS, F.; GROSLAMBERT, P.; BOVAGNET, M. C., y MARTIN, H.: «Augmentation du taux des IgA sériques dans les glomerulonephrites avec dépôts d'IgA dans le mesangium.» *Nouv. Press. Med.*, 1974, 3, 2264.
24. LAGRUE, G.; INTRATOR, L.; HIRBEC, G., y FOURNEL, M.: «Modifications des IgA seriques dans les glomerulonephrites mesangiales a dépôts d'IgA.» *Nouv. Presse. Med.*, 1974, 3, 827.
25. WHITWORTH, J. A., LEITBOWITZ, S.; KENNEDY, M. C.; CAMERON, J. S., y CHANTLER, C.: «IgA and glomerular disease.» *Clin. Nephrol.*, 1976, 5, 33-37.
26. LEVY, M.; BROYER, M.; ARSAN, A.; LEVY-BENTOLILA, D., y HABIB, R.: «Glomerulonephrites du purpura rhumatöide chez l'enfant. Histoire naturelle et étude immunopathologique.» In *actua-lités Nephrol. l'Hop. Necker*, Ed. Flammarion. Paris, 1976, 174-226.
27. EGIDO, J.; SANCHO, J.; MAMPASO, F.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHEZ CRESPO, M.; BLASCO, R., y HERNANDO, L.: «A possible common pathogenesis of the mesangial IgA Glomerulonephritis in patients with Berger's disease and Schönlein-Henoch syndrome.» *PROC EDTA*: 17: 660-666, 1980.
28. ANDRE, C.; BERTHOUX, F. C.; ANDRE, F.; GILLON, J.; GENIN, C. y SABATIER, J. C.: «Prevalence of IgA 2 deposits in IgA nephropathies.» *N. Engl. J. Med.*, 303: 1343-1346, 1980.
29. SAKAI, H.; NOMOTO, Y.; ARIMORI, S.: «Decrease of IgA-specific suppressor T cell activity in patients with IgA nephropathy.» *Clin. Exp. Immunol.*, 38: 243-248, 1979.
30. BURKLE, P. A.; FRANZ, H. E., and FEDERLIN, K.: «Immunohistology and prognosis in patients with IgA nephritis.» In *Glomerulonephritis*. Ed. G. T. V., Stuttgart, 1976, 117-119.