

## Inmunoglobulinas y complemento en el síndrome nefrótico en la infancia

M. SANCHEZ BAYLE, M. R. ESTEPA SOTO, L. LOPEZ VERDE, C. RUIZ-JARABO y J. ASENSIO.

Hospital del Niño Jesús. Madrid.

### RESUMEN

Se han estudiado 49 niños diagnosticados de síndrome nefrótico, clasificándolos según criterios clínicos y anatomopatológicos en 5 grupos: mínimos cambios glomerulares (MCG), proliferación mesangial difusa, nefropatía IgM, hialinosis segmentaria y focal, y otras glomerulonefritis (OGN). Se objetivó descenso de IgG y aumento de IgM en todos los grupos en recaída, con diferencias significativas respecto a los valores menos descendidos de IgG ( $p < 0,005$ ) y menos elevados de IgM ( $p < 0,001$ ) en el grupo de OGN respecto al de MCG.

En el grupo de MCG se observó aumento de los valores de IgG y disminución de los de IgM ( $p < 0,001$ ) en remisión, pero sin llegar a los valores normales.

Los valores de  $C_3$  y  $C_4$  eran normales o elevados en estos enfermos en recaída, y los de  $CH_{50}$  se encontraban disminuidos ( $p < 0,001$ ) en el grupo de MCG, elevándose en remisión, pero sin alcanzar los valores normales. Se objetivó asimismo descenso de los T linfocitos en recaída y aumento en remisión en los 17 enfermos con MCG en los que se determinaron.

Todos estos hechos parecen confirmar la hipótesis ya señalada de que en el síndrome nefrótico por MCG hay una alteración de los linfocitos T que sería la responsable de los trastornos inmunológicos observados en esta enfermedad.

Palabras clave: Síndrome nefrótico en la infancia. Mínimos cambios glomerulares. Inmunoglobulinas. Complemento. Linfocitos T.

### IMMUNOGLOBULINS AND COMPLEMENT IN THE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILHOOD

### SUMMARY

We have studied 49 children diagnosed of nephrotic syndrome classified in five clinicopathological categories: Minimal glomerular changes (MCG), IgM mesangial glomerulopathy, diffuse proliferative mesangial glomerulonephritis, segmentary and focal glomerulosclerosis and other glomerulonephritis (OGN). In all five categories, we have demonstrated a decreased seric IgG and an elevation of IgM when the disease relapse; both in the group of other glomerulonephritis compared with the group of minimal glomerular changes (MCG) we detected a minor elevation of IgM ( $p < 0.001$ ) and a more moderate descend of IgG ( $p < 0.005$ ). The patients with MCG in remission experimented an increase of IgG and a decrease of IgM ( $p < 0.001$ ) not reaching a normal range.

The values of  $C_3$  and  $C_4$  were normal or increased in patients in relapse and the values of  $CH_{50}$  were decreased ( $p < 0.001$ ). In patients with MCG in remission the  $CH_{50}$  increased but not to a normal range.

In the 17 patients with MCG that we studied in relapse we detect a decrease in T lymphocytes that increased again at the remission ( $p < 0.001$ ).

These findings confirm the hypotesis sustained by others that in nephrotic syndrome there is an alteration of T lymphocytes, responsible of the immunological changes that can be observed in this disease.

Key words: Nephrotic syndrome in childhood. Minimal glomerular changes. Immunoglobulins. Complement. T lymphocytes.

Recibido: 17 de octubre de 1983.

En forma definitiva: 3 de diciembre de 1983.

Aceptado: 21 de diciembre de 1983.

Correspondencia: Dr. Marciano Sánchez Bayle.

Hospital del Niño Jesús.

Sección de Nefrología Padiátrica.

Avda. Menéndez Pelayo, 65. Madrid-9.

**INTRODUCCION**

La etiopatogenia del síndrome nefrótico (SN) por mínimos cambios glomerulares (MCG) sigue siendo desconocida, si bien se ha sugerido que podría tratarse de un proceso de base inmunológica.

Ya SHALHOUB <sup>1</sup> en 1974 postuló que la causa primaria estaría en una disfunción de los T linfocitos; por otra parte, GIANGIACOMO <sup>2</sup> en 1975 observó alteraciones de los niveles séricos de las inmunoglobulinas, y finalmente otros autores han reseñado alteraciones del sistema del complemento en estos enfermos, fundamentalmente descensos del CH<sub>50</sub>, C<sub>1q</sub> y factor D3-13.

Nuestro estudio tiene como objetivo el analizar los niveles séricos de inmunoglobulinas y complemento, así como las poblaciones de T y B linfocitos en niños con SN por MCG, investigando también otros grupos de enfermos que presentaban SN con otras alteraciones histológicas.

**MATERIAL Y METODOS**

Hemos estudiado un total de 49 niños, 27 varones y 22 hembras, de edades comprendidas entre los 15 meses y los 10 años (media 4 años y 5 meses). El diagnóstico de síndrome nefrótico se realizó por la existencia de proteinuria superior a 50 mg/kg/día, albúmina sérica inferior a 2,5 g/100 ml. y colesterol superior a 250 mg/100 ml.

Los pacientes se clasificaron en 5 grupos empleando criterios clínicos y anatomopatológicos: MCG 26, de ellos el diagnóstico fue anatomopatológico en 4 y en los 22 restantes se hizo por criterios clínicos de ausencia de hematuria, hipertensión arterial o insuficiencia renal al inicio y durante su evolución y por presentar buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides; 3 enfermos tenían proliferación mesangial difusa con inmunofluorescencia negativa (PMD); 4 una hialinosis segmentaria y focal (HSF), y 3 presentaban una nefropatía IgM (NlgM), es decir, proliferación mesangial difusa con depósitos de IgM y C<sub>3</sub>.

Por último se introdujo como quinto grupo a 13 enfermos que presentaban otras glomerulonefritis (OGN): 6 glomerulonefritis membranoproliferativas, 5 Schönlein-Henoch, una glomerulonefritis membranosa con depósitos de Ag HBs y una nefropatía IgA, todas ellas con síndrome nefrótico.

Las determinaciones realizadas se hicieron en recaída previamente a comenzar el tratamiento y en remisión cuando los pacientes llevaban al menos 2 meses sin proteinuria y sin recibir ningún tratamiento.

Las inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM) y el C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> se determinaron por inmunodifusión radial según técnica descrita por MANCINI <sup>14</sup>, empleando antisueros comerciales. El CH<sub>50</sub> se midió por la actividad hemolítica del suero sobre hematíes de carnero (actividad hemolítica total del suero tomada en el nivel del 50 % de hemólisis) según la técnica descrita por ALPER <sup>15</sup>. Los T linfocitos se contaron por el método de las rosetas E según técnica descrita por BRAIN <sup>16</sup>. Los B linfocitos se determinaron por medición del número de linfocitos portadores de inmunoglobulinas de superficie con método de inmunofluorescencia directa según la técnica de PAPAMICHAIL <sup>17</sup>.

Para el estudio estadístico de los datos se utilizó la t de Student comparando medias y desviaciones estándar.

**RESULTADOS**

**Inmunoglobulinas séricas:** Los resultados se expresaron en porcentaje de los valores normales para cada

edad y se compararon los del grupo de MCG con los demás.

En las determinaciones realizadas en recaída se encontraron valores de IgM superiores a los normales en todos los grupos (fig. 1), siendo los más elevados los de los pacientes PMD (diferencia no significativa) y los menos elevados los correspondientes al grupo de OGN ( $p < 0,005$ ). La IgG era inferior a los límites normales en todos los grupos, siendo los valores más bajos los de la NlgM ( $p < 0,05$ ), y los menos descendidos los del grupo OGN ( $p < 0,005$ ) (Fig. 2). Con respecto a la IgA, los valores obtenidos mostraban gran dispersión, estando la mayor parte de los casos dentro de los límites normales, y con valores más bajos en el grupo de NlgM ( $p < 0,05$ ) (Fig. 3).

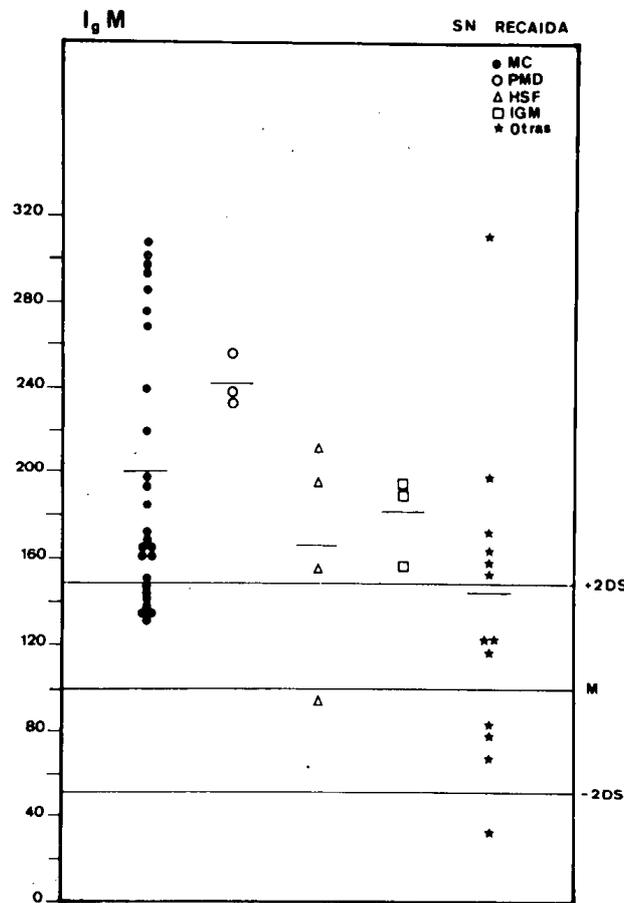


Fig. 1.—Valores de IgM en el síndrome nefrótico en recaída (en % de los valores normales para cada edad).

Las medias de los valores de inmunoglobulinas séricas en los distintos grupos en recaída están expuestas en la tabla I.

Los valores de inmunoglobulinas en remisión, tanto de los MCG como de los otros grupos, están resumidos en la tabla II. Los valores de inmunoglobulinas en los otros grupos en remisión sólo pudieron realizarse en algunos enfermos por continuar los demás con proteinuria. Estos resultados muestran, a pesar de su escaso número, la normalización de la IgG e IgM en el grupo de OGN en comparación con el de MCG, así como los valores

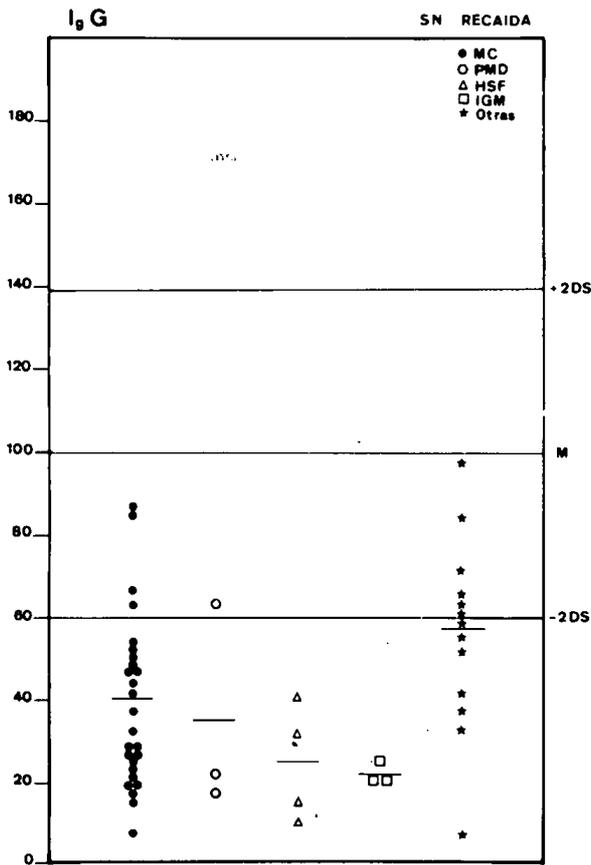


Fig. 2.—Valores de IgG en el síndrome nefrótico en recaída (en % de los valores normales para cada edad).

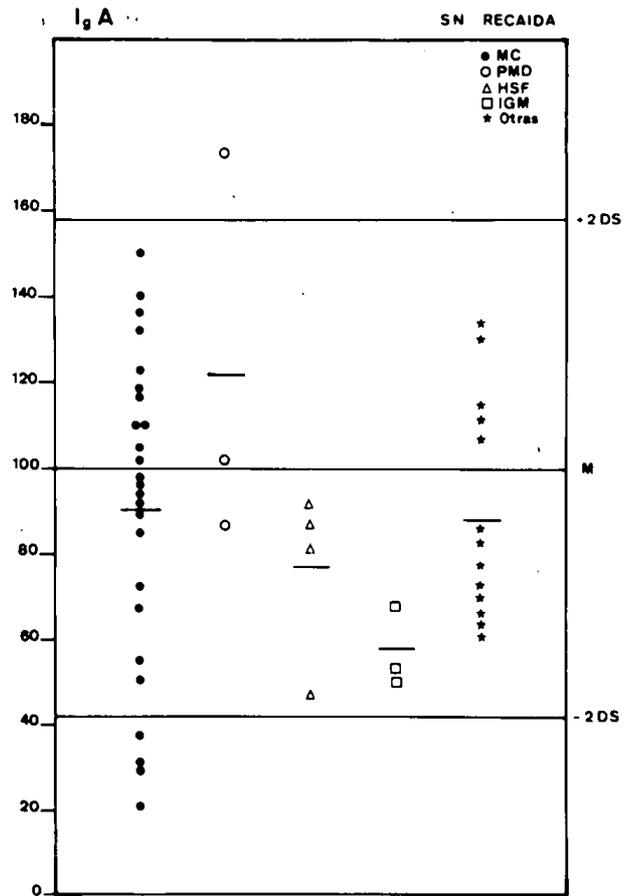


Fig. 3.—Valores de IgA en el síndrome nefrótico en recaída (en % de los valores normales para cada edad).

dentro de la normalidad de IgG e IgM en los grupos de NIgM y HSF.

Hemos comparado además los valores obtenidos en recaída y remisión en el grupo de MCG, encontrando que

los valores de IgM en remisión disminuyen, pero permaneciendo superiores a los normales o en los límites altos de la normalidad (media 125,3 %), existiendo una dife-

TABLA I

**VALORES DE LAS INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN RECAIDA**  
(Medias expresadas en % de los valores normales para cada edad)

	MCG n = 26	OGN n = 13	PMD n = 3	NIgM n = 3	HSF n = 4
IgA .....	93,08	89,29	121,76	58,98 **	77,79
IgG .....	39,84	56,88 **	34,92	21,83	25,53
IgM .....	199,83	144,30 *	144,30 *	235,55	181,10
	165,61				

\* p < 0,005.  
\*\* p < 0,05.

TABLA II

**INMUNOGLOBULINAS EN REMISION**

(Medias expresadas en % de los valores normales de cada edad)

	MCG n = 24	OGN n = 6	PMD n = 3	NIgM n = 3	HSF n = 2
IgA .....	86	85	67	69	68
IgG .....	71	93 *	73	85	75
IgM .....	125,3	103 *	150	97,8 **	102,3

\* p < 0,005.  
\*\* p < 0,05.

rencia significativa entre recaída y remisión ( $p < 0,001$ ) (Fig. 4). Los valores de IgG estaban más elevados en remisión con respecto a las recaídas ( $p < 0,001$ ), pero continuaban siendo inferiores a los valores normales (media 71 %) (Fig. 5). La IgA continuaba presentando valores muy dispersos en remisión dentro de los límites normales y sin que hubiera diferencias significativas entre recaída y remisión (medias de 90 y 86 %, respectivamente).

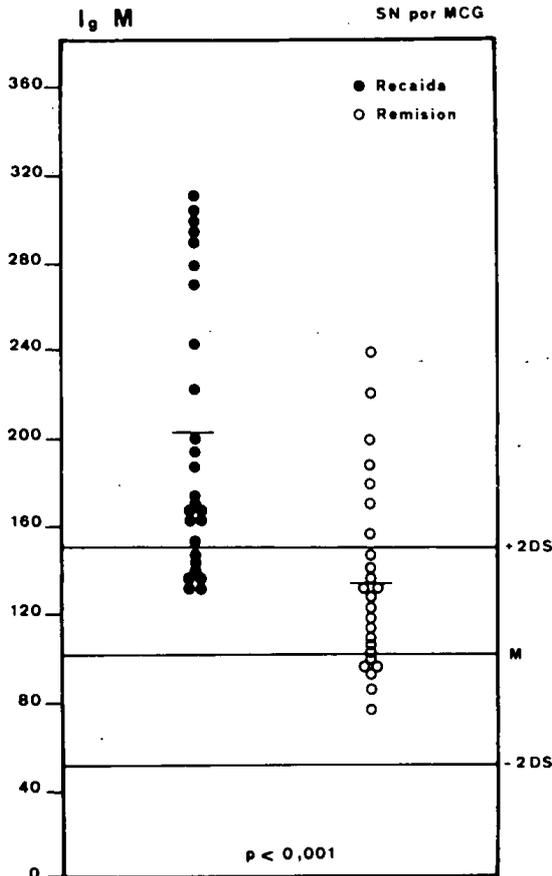


Fig. 4.—Valores de IgM en el síndrome nefrótico MCG (en % de los valores normales para cada edad).

**Complemento:** Se estudió del complemento sérico en el grupo de MCG. Los valores de  $C_3$  y  $C_4$  en recaída mostraban valores normales o elevados. El  $CH_{50}$  se midió en 19 pacientes en recaída y remisión (Fig. 6), encontrándose en recaída valores inferiores a los de un grupo de 32 niños normales (diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,001$ ). Los valores encontrados en remisión fueron superiores a los de las recaídas (medias de 160,8 y 137,1 U/ml., respectivamente) sin diferencia significativa, pero continuaron siendo significativamente inferiores a los del grupo control (media 223 U/ml.).

**Linfocitos T y B:** Se determinaron en 17 pacientes con MCG, observándose una disminución de los T linfocitos en recaída, valores que aumentaban de forma significativa en remisión ( $p < 0,001$ ) (Fig. 7). Los B linfocitos estaban dentro de los límites normales tanto en recaída como en remisión sin diferencias significativas (medias de 13,05 y 11,3 %, respectivamente).

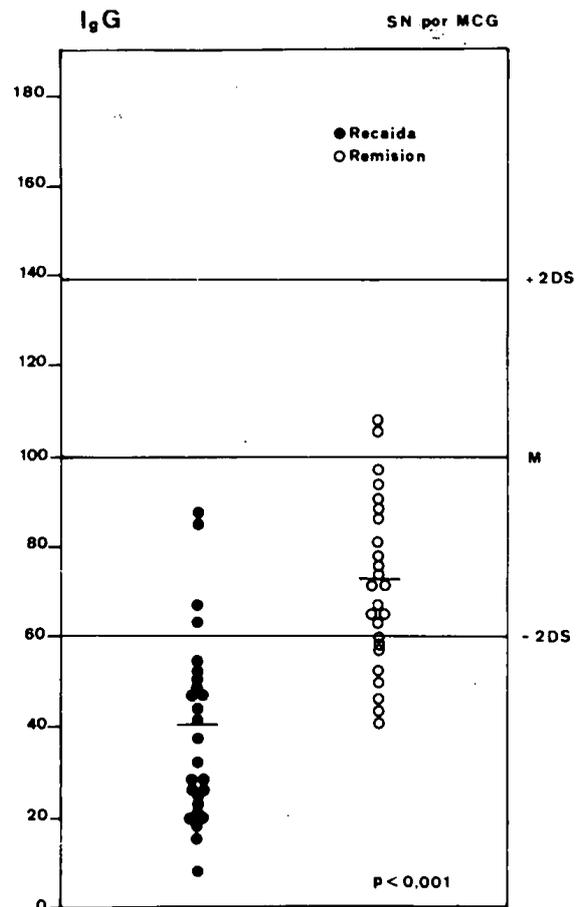


Fig. 5.—Valores de IgG en el síndrome nefrótico MCG (en % de los valores normales para cada edad).

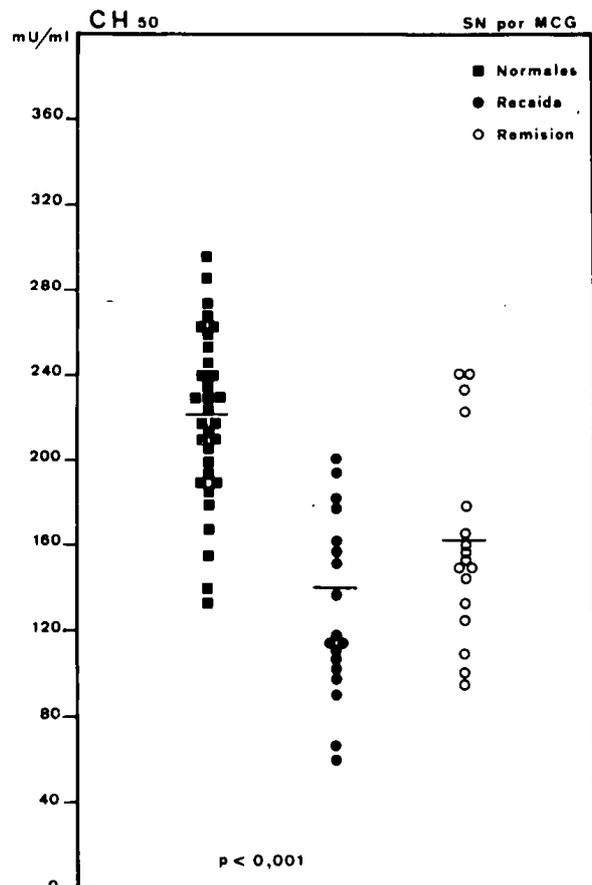


Fig. 6.—Valores de  $CH_{50}$  en el síndrome nefrótico MCG.

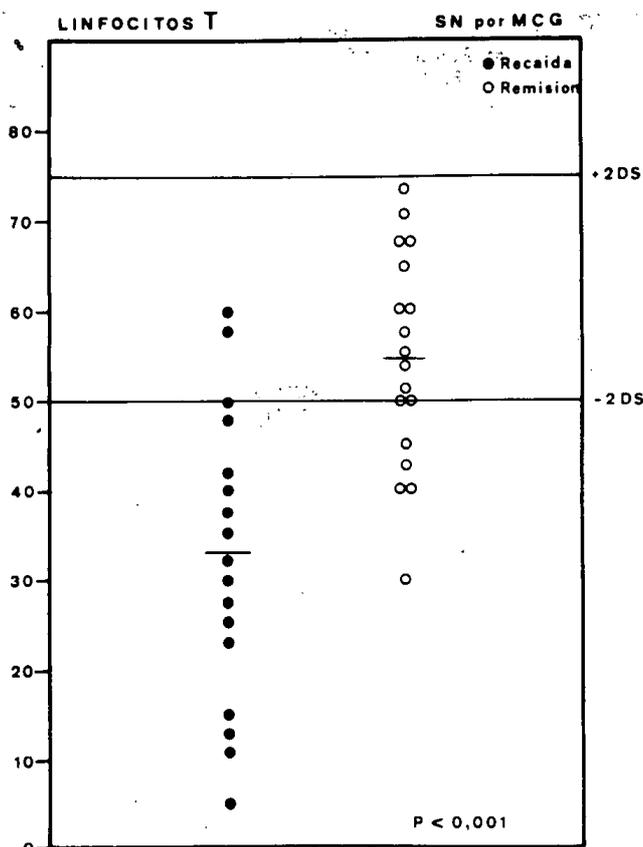


Fig. 7.—Valores de T linfocitos en el síndrome nefrótico MCG.

También se determinaron en 3 enfermos con HSF, 2 NlgM y uno con PMD, encontrándose valores normales en todos los casos, excepto en uno de NlgM (T linfocitos del 25 %).

## DISCUSION

El síndrome nefrótico idiopático es una entidad frecuente en la infancia (un enfermo nuevo por cada 100.000 habitantes de población total y año)<sup>18</sup> y cuya causa primaria permanece desconocida.

La ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la biopsia renal, con normalidad histológica en el microscopio óptico en el 94 % de los casos y la presencia de fusión de los podocitos en el estudio por microscopía electrónica definen la enfermedad de los MCG que ha sido claramente identificada con los síndromes nefróticos con buena respuesta a los corticosteroides<sup>19,20</sup>.

Se han realizado numerosos intentos de encontrar las causas de esta enfermedad, y recientemente se han aportado varios datos que orientan hacia un mecanismo inmunológico.

Desde hace tiempo se ha referido en la literatura la existencia de una disminución de las inmunoglobulinas séricas, así como una especial predisposición a las infecciones de estos enfermos<sup>21</sup>. Concretamente se han observado valores aumentados de IgM y de IgG disminuidos en las recaídas. Existen varias hipótesis para explicar este

fenómeno. Por un lado se ha pensado que la disminución de la IgG sería debida a una pérdida urinaria por su bajo peso molecular, pero esta teoría no puede explicar la persistencia de esta disminución en los períodos de remisión, y tampoco la diferencia entre los niveles de IgG e IgM en el SN por MCG y aquellas otras glomerulonefritis que cursan con síndrome nefrótico y que tienen otra etiología, observación realizada por GIANGIACOMO<sup>1</sup> y otros autores<sup>22</sup> y comprobada en nuestro estudio. Tampoco sería posible explicar los valores normales de IgA, también de bajo peso molecular, que hemos encontrado nosotros, y que ya ha sido señalada en la literatura<sup>20</sup>.

Por otro lado, algunos autores han encontrado un aumento espontáneo en la producción de inmunoglobulinas in vitro<sup>23</sup> en pacientes con SN por MCG, que disminuye al ser estimulada con PWM, habiéndose reseñado también una disminución en la síntesis de IgG en estos enfermos en recaída<sup>24</sup>.

También se ha señalado que las alteraciones de las inmunoglobulinas referidas anteriormente podrían ser debidas a una incapacidad de respuesta de los plasmocitos o a una pérdida de inmunoglobulinas que no ha podido demostrarse<sup>25</sup>. En opinión de otros autores existiría una anomalía de los T linfocitos que alteraría la conversión de IgM en IgG<sup>2</sup>. La disfunción de los T linfocitos en el SN por MCG ha sido ampliamente reseñada en la literatura, habiéndose observado como en nuestro caso disminución de los T linfocitos<sup>1,26,27</sup>, y en otros casos una disminución de la respuesta a la conavalina A<sup>29,30</sup>. Todas estas alteraciones son más marcadas en recaída que en remisión.

En nuestro estudio, la disminución de los T linfocitos en recaída coincidiendo con los valores disminuidos de IgG y elevados de IgM, y la persistencia de estas alteraciones en remisión en los MCG en contraposición con el grupo de OGN avalaría esta teoría. Los otros grupos estudiados creemos no nos permiten sacar conclusiones por lo reducido de su número, siendo interesante el que se estudiaran las inmunoglobulinas y los linfocitos en series más amplias para evaluar así su posible etiopatogenia común con los MCG.

Respecto a las alteraciones del sistema del complemento se han encontrado valores normales de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub><sup>3,6,7,9,10</sup> y disminución del CH<sub>50</sub><sup>8,29</sup>, C<sub>1q</sub><sup>3,8</sup>, factor B<sup>10,12</sup> y factor D<sup>13</sup>. El descenso del CH<sub>50</sub> fue atribuido inicialmente a un consumo por activación del sistema del complemento<sup>8,29</sup>, teoría que estaba apoyada en el hallazgo de NGU<sup>29</sup> de niveles elevados de inmunoconglutininas en estos enfermos en recaída. Sin embargo, MALLICK<sup>4</sup> señala que este aumento podría deberse a causas intercurrentes (procesos infecciosos que suelen provocar las recaídas), y que este aumento se ha encontrado muy precozmente, en las 48 horas de comienzo de la proteinuria, cuando en caso de haber una activación del complemento su elevación se detectaría a los 5 a 10 días de la misma.

Posteriormente se ha pensado que este descenso se-

ría debido a un déficit de  $C_{1q}$ <sup>3</sup>, que ha sido constatado por varios autores, disminución que no estaría en relación con su pérdida urinaria, debido a su elevado peso molecular, sino más bien a una disminución de su síntesis<sup>2,3,6</sup> por la hipogammaglobulinemia adquirida que hay en el síndrome nefrótico. Disminución que se ha constatado en las hipogammaglobulinemias congénitas y que remite al recuperarse la función inmune tras un trasplante de médula<sup>31,32</sup>.

Esta teoría no explicaría, sin embargo, el hallazgo de valores disminuidos de  $CH_{50}$  con valores normales de  $C_{1q}$ <sup>12</sup>. La interacción  $IgG-C_{1q}$ <sup>33</sup> para la activación del complemento podría estar alterada en estos enfermos debido a los valores disminuidos de  $IgG$ . Esta hipótesis estaría apoyada en el hecho de que nuestros enfermos presentaban valores descendidos de  $CH_{50}$ : tanto en recaída como en remisión, coincidiendo con valores disminuidos de  $IgG$ , hecho este que no estaba referido hasta ahora en la literatura y que descartaría también el posible papel de la pérdida urinaria de los factores del complemento en dicha alteración.

Como conclusión de lo expuesto, los resultados obtenidos en nuestro estudio parecen corroborar lo ya referido en la literatura en cuanto a que en el SN por MCG existe una disfunción de los T linfocitos que sería la responsable de las alteraciones de las inmunoglobulinas encontradas en estos enfermos y probablemente también de las anomalías del sistema del complemento. Lo que está aún por aclarar es si estas anomalías son intrínsecas de los T linfocitos o secundarias a algún factor sérico como ya se ha sugerido<sup>26</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SHALHOUB, R. J.: «Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function». *Lancet*, 2: 556-560, 1974.
2. GIANGIACOMO, J.; CLEARY, T. G.; COLE, B. R.; HOFFSTEN, P., y ROBSON, A.: «Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome». *N. Eng. J. Med.*, 293: 8-12, 1975.
3. LEWIS, E. J.; CARPENTER, C. B., y SCHE, P. H.: «Serum complement components in human glomerulonephritis». *Am. Intern. Med.*, 75: 555-560, 1971.
4. NGU, J. L.; BARRAT, T. M., y SOOTHILL, J. F.: «Immunoconglutinin and complement changes in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in children». *Clin. Exp. Immunol.*, 6: 109-113, 1970.
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. Jl. Med.*, 43: 461-465, 1974.
6. SOBÉL, A., y LAGRUE, G.: «Exploration immunologique des néphropathies glomerulaires primitives». *Sem. Uro. Ritre-Salpetriere*, 162-183, 1976.
7. GEISERT, J., y UNDREINER, F.: «Le système du complément dans les néphropathies glomerulaires». *J. P. P.*, 103-108, 1978.
8. LAGRUE, G.; BARIETY, S.; HALPERN, B., y MILLIEZ, P.: «Le complément sérique dans les néphropathies humaines». *Path. Urol.*, 15: 378-83, 1967.
9. LOIRAT, C., y LEVY, M.: «Taux plasmatique des fractions  $C_3$  et  $C_4$  du complément dans les néphropathies glomerulaires de l'enfant». *Arch. Franç. Pédiat.*, 33: 853-859, 1976.
10. MICHAEL, A. F.; McLEAN, R.; ROY, L. P.; WESTBERG, N. G.; HOYER, J. R.; FISH, A. J.; VERNIER, R. L.: «Immunologic aspect of the nephrotic syndrome». *Kidney Intern.*, 3: 105-110, 1973.
11. SOOTHILL, J. F.: «Is steroid responsive nephrotic syndrome an immunopathological disease?» *Paediatrician*, 10: 343-350, 1981.
12. BATELLIER, H.; DECHELETTE, E.; ALIBE, U. C., y BEAUDOING, A.: «Facteurs du complément dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant». *Pédiatrie*, 4: 313-323, 1980.
13. BALLOW, M.; KENNEDY, T. L.; SIEGEL, N. J., y McLEAN, R. H.: «Serum hemolytic factor D values in children with steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome». *J. Pediatr.*, 100: 192-196, 1982.
14. MANCINI, G.; CARBONARA, A., y HAREMANS, F.: «Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion». *Immunochem.*, 2: 235-243, 1965.
15. ALPER, C. A., y ROSE, F. S.: «Complement and clinical medicine». Chap. 4. Laboratory diagnosis of immunologic disorders, 564, Buchen G. editors. Guene et Shattou, 1975.
16. BRAIN, P., y MARSTON, R. H.: «Rosette formation by human T and B-lymphocytes». *Europ. J. Immunol.*, 3: 6-13, 1973.
17. PAPANICHAEL, M.; BROWN, J. C., y HOLBOROW, E. J.: «Immunoglobulins on the surface of human lymphocytes». *Lancet*, 2: 850-856, 1971.
18. BARRATT, T. M., y MACAULAY, D.: «Renal disease in childhood». In Black renal disease, Blackwell, 3<sup>rd</sup> ed., 805. Oxford, 1972.
19. HABIB, R., y KLEINKNECH, C.: «The primary nephrotic syndrome of childhood: Classification and clinicopathologic study of 406». In Pathology Annual, ed. Sommers, 417, 1971.
20. GRUPE, W. E.: «Relapsing nephrotic syndrome in childhood». *Kidney Int.*, 16: 75-85, 1979.
21. ARNEIL, G. C.: «164 children nephrosis». *Lancet*, 2: 1103-1110, 1961.
22. DECHELETTE, E.; BATELLIER, H.; SIGNEURIN, J. M., y BEAUDOING, A.: «Etude de l'immunité humorale des syndromes néphrotiques idiopathiques a lésions glomerulaires minimes et a hyalinose segmentaire et focale chez l'enfant». *Arch. Fr. Pédiatr.*, 40: 141-147, 1983.
23. BEALE, M. G.; NASH, G. S.; BÉRTOVICH, M. J., y MAC DERMOTT, R. P.: «Immunoglobulin synthesis by peripheral blood mononuclear cells in minimal change nephrotic syndrome». *Kidney Int.*, 23: 380-386, 1983.
24. HESLAN, J.; LAUTIE, J. P.; INTRATOR, L.; BLANC, C.; LAGRUE, G., y SOBÉL, A. T.: «Impaired  $IgG$  synthesis in patients with the nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 18: 144-147, 1982.
25. SHAKIB, F.; HARDOICKE, J.; STANOORTH, D. R., y WHITE, R. H.: «Asymmetric depression in the serum  $IgG$  subclasses in patients with nephrotic syndrome». *Clin. Exp. Immunol.*, 28: 506-511, 1977.
26. FODOR, P.; SAIJUA, M. T.; RODRIGUEZ, E.; GONZALEZ, B., y SCHLESINGER, L.: «T-cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood». *Am. J. Dis. Child.*, 136: 713-717, 1982.
27. BATELLIER, H.; DECHELETTE, E.; BÉNSA, J. C., y BOST, M.: «Etude de l'immunité cellulaire des syndromes néphrotiques idiopathiques a lésions glomerulaires minimes et a hyalinose segmentaire et focale, chez l'enfant». *Arch. Fr. Pédiatr.*, 40: 149-155, 1983.
28. BEALE, M. G.; HOFFSTEN, P. E.; ROBSON, A. M., y MAC DERMOTT, R. P.: «Inhibitory factors of lymphocyte transformation in sera from patients with minimal change nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 13: 271-276, 1980.
29. CHAPMANN, S.; TAUBE, D.; BROWN, Z., y WILLIAMS, D. G.: «Impaired lymphocyte transformation in minimal change nephropathy in remission». *Clin. Nephrol.*, 18: 34-38, 1982.
30. MATSUMOTO, K.; OSAKABE, K.; KATAYAMA, H., y HATANO, M.: «In vitro lymphocyte dysfunction in lipid nephrosis mediated by suppressor cells». *Nephron.*, 32: 270-272, 1982.
31. GEWURZ, H.; GOOD, R. A., y PICKERING, C. L.: «Decreased  $C_{1q}$  protein concentration and agglutination activity in gammaglobulinemia syndromes: an inborn error reflected in the complement system». *Clin. Exp. Immunol.*, 3: 437-443, 1968.
32. KOHLER, P. F., y MULLER-EBERHARD, H. J.: «Complement-immunoglobulins relation deficiency of  $C_{1q}$  associated with impaired immunoglobulin  $IgG$  synthesis». *Science*, 163: 474-481, 1969.
33. VIVANCO, F., y CALVO, V.: «Interacción  $IgG-C_{1q}$ : el sitio receptor de  $C_{1q}$  en la inmunoglobulina G». *Inmunología*, 2: 47-62, 1983.