

Nefropatía IgM en niños: análisis clinicopatológico

Luis F. Arias¹, M. Claudia Prada², Catalina Vélez-Echeverri³, Lina M. Serna-Higueta³, Ana K. Serrano-Gayubo², Carolina L. Ochoa³, Juan J. Vanegas-Ruiz³

¹ Departamento de Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Antioquia (Colombia)

² Servicio de Nefrología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Antioquia (Colombia)

³ Servicio de Nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia)

Nefrología 2013;33(4):532-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Mar.11962

RESUMEN

Introducción: La nefropatía IgM (NIgM) es una glomerulonefritis caracterizada por depósitos mesangiales difusos de inmunoglobulina M (IgM), que suele manifestarse con proteinuria en rango nefrótico y que, según algunos trabajos previos, se presenta más frecuentemente en pacientes que son resistentes o dependientes del tratamiento con esteroides. **Objetivo:** Realizar una descripción clínica, histológica e inmunopatológica, y evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico y depósitos mesangiales y difusos de IgM. **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en dos centros hospitalarios, donde se analizaron los registros clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de NIgM y se reevaluaron los cortes histológicos. **Resultados:** Trece niños fueron incluidos en el presente estudio. La NIgM correspondió al 5,17 % de todas las biopsias renales pediátricas. La edad de los pacientes estuvo entre 1 y 12 años (mediana: 2 años); el 46,7 % fueron mujeres. El hallazgo morfológico más frecuente fue hiperplasia mesangial difusa (46,1 %), seguido de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (30,8 %) y cambios glomerulares mínimos (23,1 %). Todos los pacientes recibieron esteroides, en 4 de ellos (30,7 %) como el único medicamento inmunosupresor; 3 (23,1 %) recibieron además ciclofosfamida, 5 (38,4 %) micofenolato y 1 (7,7 %) ciclosporina. Siete pacientes (53,8 %) presentaron recaídas frecuentes, 5 (38,5 %) fueron corticorresistentes y 1 (7,7 %) corticodependiente. Dos pacientes (15,38 %) presentaron alteración crónica de la función renal. **Conclusión:** La presencia de IgM mesangial difusa en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico no es un hallazgo muy infrecuente, su presentación clínica se ha asociado con menor respuesta a esteroides. Sin embargo, su pronóstico a largo plazo aún no se conoce.

Palabras clave: Enfermedad de cambios mínimos. Enfermedades glomerulares. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Síndrome nefrótico. Nefropatía IgM.

Correspondencia: Lina M. Serna Higueta

Servicio de Nefrología.

Hospital Pablo Tobón Uribe.

Transversal 39 a número 71-57. Apto. 501. Edificio Cantabria Real.

Medellín, Antioquia, Colombia.

lm.serna@hotmail.com

caro8a@hotmail.com

IgM nephropathy in children: clinicopathologic analysis

ABSTRACT

Introduction: IgM nephropathy (IgMN) is a glomerulonephritis characterized by diffuse mesangial deposits of immunoglobulin M (IgM), which usually presents with nephrotic range proteinuria and, according to some previous studies, occurs most often in patients who are resistant or dependent of steroid treatment. **Aim:** To perform a clinical, histological and immunopathological description, and assess response to steroid treatment of pediatric patients diagnosed with nephrotic syndrome and diffuse mesangial deposits of IgM. **Methods:** This is a descriptive, retrospective study done in two hospitals. Clinical data were taken from medical records. All the slides with the histologic sections were re-evaluated. **Results:** thirteen children were included in this study. IgMN corresponded to 5.17% of all pediatric renal biopsies. The age of patients ranged from 1 year to 12 years (median: 2 years), 46,15% were women. The most common morphological finding was diffuse mesangial hypercellularity (46,1%), followed by focal segmental glomerulosclerosis (30,8%) and minimal glomerular changes (23,1%). All patients received steroids, in 4 cases (30,7%) as the only immunosuppressant medication, 3 (23,1%) also received cyclophosphamide, 5 (38,4%) mycophenolate, and 1 (7,7%) cyclosporine. Seven patients (53,8%) had frequent relapses, 5 (38,5%) were cortico-resistant, and 1 (7,7%) cortico-dependent. Two patients (15,38%) had chronic impairment of renal function. **Conclusion:** The presence of diffuse mesangial IgM in pediatric patients with nephrotic syndrome is not a too uncommon finding, the clinical presentation has been associated with lower response to steroids, but their long-term prognosis is still unknown.

Keywords: Minimal change disease. Glomerular diseases. Focal segmental glomerulosclerosis. Nephrotic syndrome. IgM nephropathy.

INTRODUCCIÓN

Dos artículos publicados en 1978 por grupos independientes^{1,2} son considerados por muchos autores como las primeras des-

cripciones de una glomerulopatía caracterizada por depósitos mesangiales difusos de inmunoglobulina M (IgM) en pacientes con proteinuria grave. Sin embargo, cuatro años antes había sido publicado un trabajo que describía biopsias renales con depósitos glomerulares predominantemente de IgM, pero en pacientes con hematuria persistente o recurrente³. Aunque hay controversia al respecto, la nefropatía IgM (NIgM) se define por sus características inmunopatológicas: presencia de IgM como la única inmunoglobulina o como la dominante, localizada en el mesangio y con distribución global y difusa^{1,2,4-18}. Las características histológicas son muy variables, desde un aspecto glomerular normal, como en la enfermedad de cambios mínimos (ECM), hasta grados variables de hiperplasia mesangial y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). La mayoría de las publicaciones más recientes sobre NIgM describen su presentación clínica caracterizada por síndrome nefrótico (SN) o proteinuria grave, con pronóstico variable y respuesta a esteroides^{1,2,5,14,19-21}; pocos autores describen casos con hematuria aislada^{3,13,18}.

Ha habido un debate considerable con respecto al significado o importancia de los depósitos mesangiales de IgM. Algunos autores consideran que estos depósitos son un epifenómeno sin mayor importancia en la etiología o la evolución clínica^{20,22-24}, mientras que otros los consideran como nefritogénicos y a la NIgM como una entidad clinicopatológica bien definida^{1,2,4,5,13,14,17,18,21,25-28}. Por microscopía electrónica se demuestran depósitos electrondensos mesangiales y paramesangiales, los cuales son considerados una confirmación del diagnóstico, a pesar de que estos no están siempre presentes en todos los casos de NIgM o en otros casos son pocos y mal definidos^{14,15,17}.

Su incidencia es variable de acuerdo con diferentes series, entre el 4,8 % y el 8,6 % de todas las biopsias renales, afectando a todas las edades y sin predilección de género^{7,28-30}. Algunos autores informan de mayor frecuencia de corticorresistencia o corticodependencia con relativamente pocos casos de remisión completa^{9,31,32}. Sin embargo, otros autores no encuentran un pronóstico a largo plazo diferente del de la ECM^{6,19,20,22-24,33-35}.

Su fisiopatología es desconocida, pero se ha informado que en algunos pacientes hay aumento en la concentración sérica de inmunocomplejos de IgM, que podría deberse a una alteración en la función normal de los linfocitos T o a una alteración en la depuración de los complejos inmunes por las células mesangiales, lo que induciría una activación e hiperplasia mesangial mediada por depósitos de IgM que llevarían a cambios histológicos similares a los de la ECM o de la GEFS²⁷.

En la actualidad no hay implicaciones terapéuticas precisas para los pacientes con SN y depósitos mesangiales difusos únicos o predominantes de IgM; aun así, es importante determinar características clínicas y morfológicas de este hallazgo

para intentar tener claridad al respecto. Nuestro objetivo fue realizar una descripción clinicopatológica y evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SN y depósitos mesangiales difusos y globales de IgM: NIgM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo. De los archivos de las instituciones de los autores se revisaron todas las biopsias de pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad) entre enero de 2005 y junio de 2011. Se incluyeron todos los casos provenientes de pacientes con SN con positividad mesangial difusa para IgM en la inmunofluorescencia, ya fuera como única positividad o como la dominante. Los criterios de exclusión fueron: depósitos simultáneos de varias inmunoglobulinas y de las fracciones C3 y C1q del complemento, ya que esto sugería la posibilidad de lupus eritematoso; presencia de otra inmunoglobulina o fracción del complemento con igual (co-dominancia) o mayor intensidad que para IgM en la inmunofluorescencia; depósitos fuertes y difusos de IgM en paredes de capilares glomerulares, ya que esto sugiere otras enfermedades mediadas por complejos inmunes; diagnóstico de cualquier enfermedad sistémica que pudiese comprometer el riñón (glomerulopatía secundaria); y biopsias provenientes de riñón trasplantado. Se incluyeron además los pacientes con tinción débil para C3. Aunque el diagnóstico de NIgM se ha definido históricamente como una inmunofluorescencia positiva para IgM con la presencia de depósitos electrondensos^{4,10,11,13-15,17}, otros autores han basado su diagnóstico con la presencia únicamente de inmunofluorescencia positiva para IgM^{14,15,28,31}. Este último fue el criterio que utilizamos para el diagnóstico de NIgM en la población estudiada.

Para el estudio diagnóstico en cada caso, las muestras de tejido renal fueron divididas y procesadas para microscopía de luz e inmunofluorescencia; del tejido de biopsia seleccionado para microscopía de luz convencional se obtuvieron cortes de 2 micras de espesor para tinciones de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, ácido periódico de Schiff y plata-metenamina. La inmunofluorescencia (para IgA, IgG, IgM, C3, C1q, κ , and λ) fue esencial para determinar la presencia de depósitos de IgM en el mesangio y descartar otras causas de SN.

Los fragmentos seleccionados para inmunofluorescencia fueron congelados a -24 °C en un medio adecuado para preservación tisular (OCT, Tissue-Tek®, Estados Unidos) e inmediatamente se hicieron cortes de 3 micras de espesor con criostato para cada una de las inmunoglobulinas, fracciones del complemento y cadenas ligeras; estos cortes fueron fijados en acetona y congelados hasta la realización de la técnica. Para esta, tras descongelar las láminas portaobjetos a temperatura ambiente, se hicieron tres lavados con tris-buffer-fosfato (TBS), se incubó cada lámina con los anticuerpos primarios marcados con fluoresceína isotocianato

(Dako Carpintería, Estados Unidos), a una dilución de 1 en 20 durante 30 minutos, luego se hicieron otros tres lavados con TBS y se montó el cubreobjetos con medio acuoso: glicerina. De todos los casos se revisaron los cortes histológicos para determinar el porcentaje de glomerulosclerosis global, la presencia de esclerosis glomerular segmentaria y los porcentajes aproximados de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Todos los casos incluidos fueron clasificados como enfermedad glomerular primaria, ya que uno de los criterios de exclusión fue otra enfermedad que pudiese ser causa de glomerulopatía.

La información clínica y el seguimiento fueron registrados para su análisis. Todos los datos fueron obtenidos de los archivos del Departamento de Patología o de la Sección de Nefrología Pediátrica de las instituciones de los autores. Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, presentación clínica, función renal al diagnóstico (por creatinina sérica o depuración medida), tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial sistémica, y evolución posterior basados en la función renal (creatinina sérica o depuración medida de creatinina) y proteinuria en orina de 24 horas.

El inicio de la enfermedad o presentación se consideró como el momento en el que se detectó la proteinuria por primera vez. Se consideró proteinuria en rango nefrótico valores superiores a 40 mg/m²/hora; la remisión completa fue definida como proteinuria menor de 4 mg/m²/hora; la remisión parcial fue definida como proteinuria entre 4 y 39 mg/m²/hora. La hematuria fue definida como presencia de > 3 glóbulos rojos por campo de gran aumento en el uroanálisis o por la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario. La recaída fue definida como la presencia de proteinuria mayor a 40 mg/m²/hora o tres cruces en una cintilla urinaria por tres días consecuti-

vos después de estar en remisión; la corticorresistencia fue definida como la persistencia de proteinuria nefrótica después de ocho semanas de tratamiento con esteroides; corticodependiente fue el paciente con dos recaídas consecutivas durante el desmonte del tratamiento esteroideo o recaída dentro de los 14 días siguientes a su finalización. Se registró además el tratamiento farmacológico recibido. El seguimiento mínimo fue de seis meses.

Los datos de frecuencia son presentados como porcentajes; los valores en los que determinamos medidas de dispersión se presentan como medianas y valores mínimo y máximo, debido a la distribución no normal de los datos.

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos

De un total de 251 biopsias renales pediátricas durante el período de estudio, se encontraron 13 biopsias (5,17 %) con diagnóstico de SN y depósitos mesangiales difusos de IgM. Seis de los casos corresponden a pacientes de sexo femenino (46,15 %); la mediana de la edad fue de 2 años (rango: 1 a 12). Todos los pacientes tenían diagnóstico de SN, de los cuales 7 (53,8 %) fueron categorizados como recaídas frecuentes, 5 (38,4 %) corticorresistentes y un paciente (7,7 %) corticodependiente. La mediana del nivel de proteinuria al diagnóstico fue de 78 mg/m²/hora (rango: 38-321) (tabla 1); todos los pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico en algún momento de la evolución de su enfermedad. Hubo hematuria en 4 de los 13 pacientes (30,7 %), que fue microscópica episódica en uno de ellos y microscópica persistente en los tres restantes. Dos pacientes (15,3 %) presentaron niveles altos de presión arterial al momento del diagnóstico (niveles de presión

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Proteinuria mg/m ² /hora	Hematuria al diagnóstico	Creatinina sérica al diagnóstico	Presencia de HTA
1	Varón	2	321	No	0,6	Sí
2	Varón	4	146	Sí macroscópica	0,5	No
3	Mujer	1	38	Sí microscópica	0,63	No
4	Mujer	3	40	No	0,53	No
5	Mujer	9	166	No	0,49	No
6	Varón	1	90	Sí microscópica	0,4	No
7	Varón	1	42	No	0,49	No
8	Mujer	5	157	Sí microscópica	0,6	Sí
9	Mujer	12	40	No	0,53	No
10	Varón	3	56	Sí microscópica	0,6	No
11	Varón	1	78	Sí microscópica	0,4	Sí
12	Mujer	1	89	Sí microscópica	1,5	No
13	Varón	2	40	No	0,73	No

HTA: hipertensión arterial.

arterial por encima del percentil 95 para peso y talla). El nivel de creatinina sérica al momento del diagnóstico fue normal en el 92,3 % de los pacientes (12/13). Durante el seguimiento, 2 pacientes (15,3 %) presentaron elevación persistente de la creatinina en el primer año después del diagnóstico (insuficiencia renal crónica-no terminal).

Hallazgos histológicos e inmunopatológicos

La mediana del número total de glomerulos por biopsia fue de 21 (rango 7-34), el hallazgo morfológico glomerular más frecuentemente encontrado fue hiper celularidad mesangial difusa: en el 46,1 % de los pacientes; en el 30,8 % se encontró GEFS y en el 23,1 % no se encontraron alteraciones glomerulares (cambios glomerulares mínimos). Todas las biopsias tenían positividad difusa mesangial para IgM y en dos casos se encontraron además depósitos focales y segmentarios de esta misma inmunoglobulina en algunas paredes capilares; en un caso hubo positividad mesangial débil para C3 (tabla 2). Se encontró atrofia tubular en 3 pacientes (23,1 %), la cual fue leve (< 25 %) en todos ellos; en los 10 casos restantes no hubo alteraciones túbulo-intersticiales o vasculares crónicas (figuras 1 y 2).

Evolución clínica

Durante el seguimiento a seis meses, encontramos que 7 pacientes (53,8 %) continuaron con proteinuria en rango nefrótico, 2 persistieron con proteinuria en rango no nefrótico y en 4 pacientes desapareció la proteinuria. Sin embargo, al final del seguimiento, 7 pacientes fueron clasificados como SN con recaídas frecuentes (53,8 %), cinco corticorresistentes (38,5 %) y uno corticodependiente (7,7 %).

El 100 % de los pacientes recibieron esteroides y medicación antiproteinúrica; en 4 de ellos (30,7 %) esta fue la única medicación recibida; 3 de 13 (23,1 %) recibieron ciclofosfamida, 5 (38,4 %) micofenolato, 1 paciente astemizol (7,7 %) y 1 paciente (7,7 %) ciclosporina.

Al comparar los hallazgos en la biopsia renal con la evolución de los pacientes, encontramos que todos los pacientes con GEFS fueron corticorresistentes; por el contrario, en los pacientes con hiper celularidad mesangial difusa, el 83,3 % (5/6) se clasificaron como recaídas frecuentes, y el 16,6 %, como corticorresistentes (tabla 3). Con respecto al tratamiento utilizado, de los pacientes corticorresistentes, 1 recibió ciclosporina, 3 micofenolato y 1 solo esteroides y enalapril; este último paciente presentó un rápido deterioro de su función renal que puede explicar la no utilización de un segundo inmunosupresor (tabla 3).

Dos pacientes (14,3 %) presentaron deterioro de la función renal (no terminal), uno con hallazgo histológico de GEFS y el otro con diagnóstico de hiper celularidad mesangial difusa. Los tres pacientes hipertensos continuaron con niveles altos de presión arterial a pesar del tratamiento.

DISCUSIÓN

Según la revisión de bases de datos, este es el primer estudio realizado en nuestro país sobre las características clínicas, histológicas e inmunopatológicas de niños con NIgM. Del total de biopsias renales durante el período de estudio, la NIgM correspondió al 5,17 %, similar a lo informado en estudios previos, donde la prevalencia oscila entre 4,8-7,8 %^{7,28-30}.

Tabla 2. Hallazgos histológicos e inmunopatológicos

Paciente	Hallazgo biopsia	Hallazgos en la IF IgM	Otro Ig en IF
1	ECM	Difusa mesangial	0
2	GEFS	Difusa mesangial; parietal focal-segmentaria	C3 débil
3	HM	Difusa mesangial	0
4	HM	Difusa mesangial	0
5	HM	Difusa mesangial	0
6	HM	Difusa mesangial	0
7	HM	Difusa mesangial; parietal focal-segmentaria	0
8	GEFS	Difusa mesangial	0
9	GEFS	Difusa mesangial	0
10	GEFS	Difusa mesangial	0
11	ECM	Difusa mesangial	0
12	HM	Difusa mesangial	0
13	ECM	Difusa mesangial	0

ECM: enfermedad de cambios mínimos; GEFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria; HM: hiper celularidad mesangial; IF: inmunofluorescencia; IgM: inmunoglobulina M.

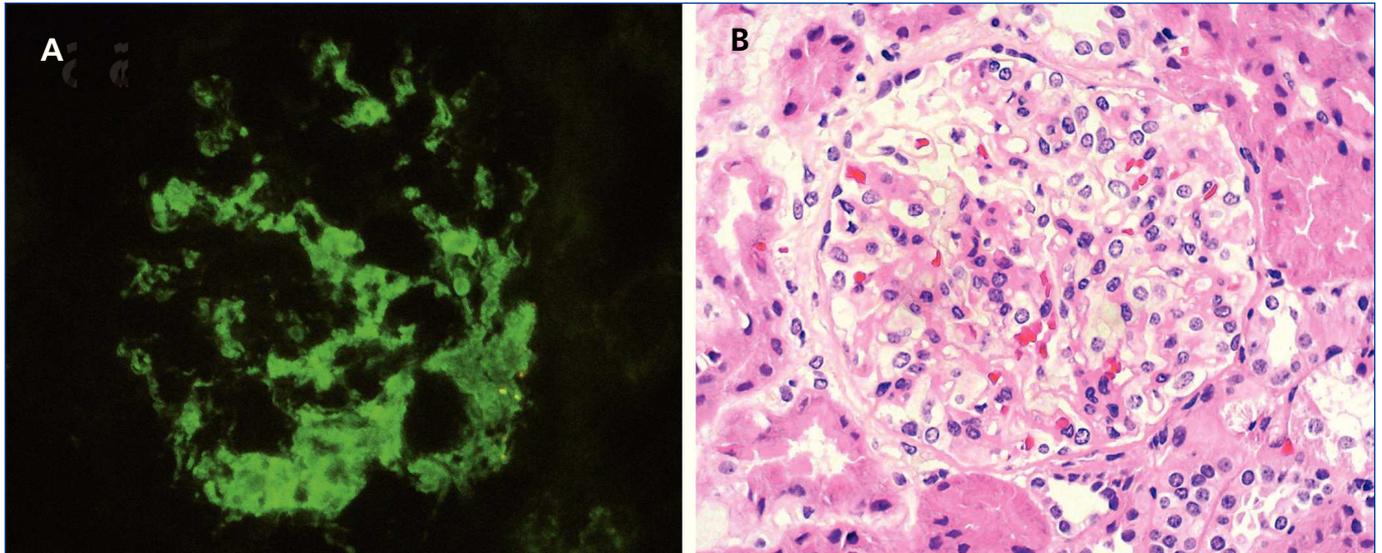


Figura 1. Hallazgos de la biopsia renal.

A) La inmunomarcación para inmunoglobulina M mesangial, difusa, es el principal criterio para la definición de la nefropatía IgM. En la imagen, inmunofluorescencia directa para IgM. B) El aspecto histológico más frecuente en el presente estudio fue la proliferación de células mesangiales. En la imagen, hematoxilina-eosina, ambas con aumento original x400.

Las características de nuestros pacientes sugerirían que la NIgM suele presentarse con corticorresistencia o corticodependencia. Sin embargo; hay un sesgo inherente a las indicaciones para hacer una biopsia renal en pacientes pediátricos con SN: solo se biopsian los que tienen características clínicas atípicas, corticodependencia, recaídas frecuentes o corticorresistencia. Por lo tanto, no es posible saber con certeza

cuántos pacientes con SN y respuesta al tratamiento tienen depósitos mesangiales difusos de IgM (NIgM). Aun así, un seguimiento clínico de muchos años, comparando pacientes con biopsia que demuestra ECM o GEFS sin depósitos de IgM y pacientes con NIgM, permitiría determinar la importancia de los depósitos mesangiales de esta inmunoglobulina en la respuesta a esteroides y el pronóstico a largo plazo.

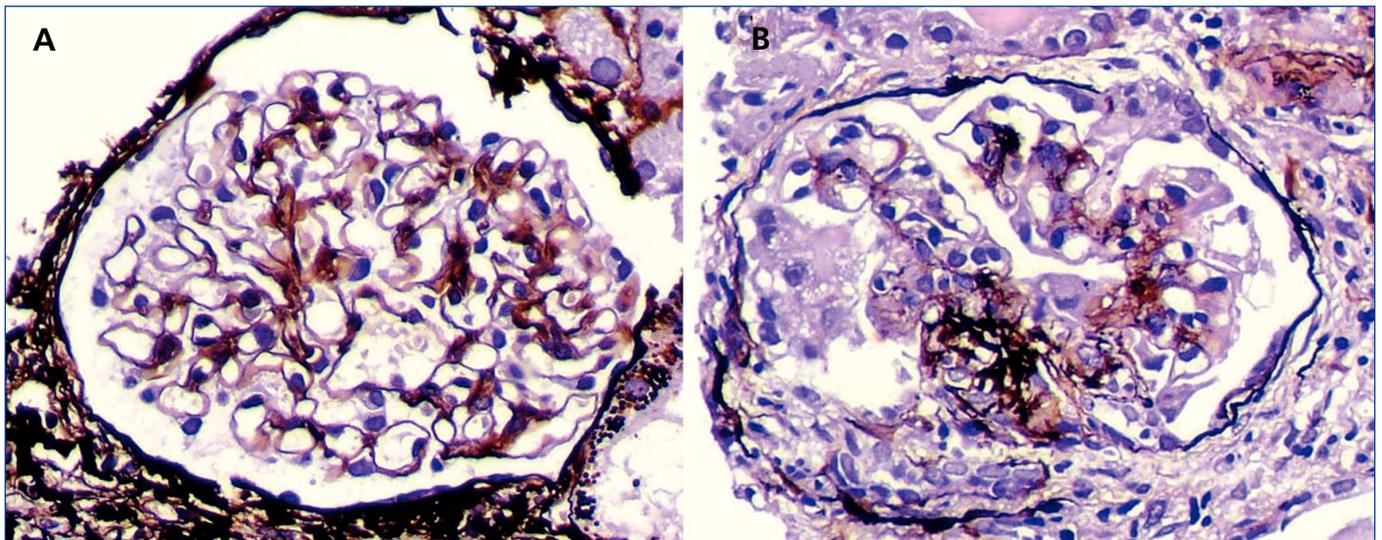


Figura 2. Hallazgos de la biopsia renal.

A) Glomérulo con aspecto histológico normal; las paredes capilares son lisas y delgadas y el mesangio no está expandido o hipercelular; este hallazgo fue encontrado en el 21,4 % de los casos del presente estudio. B) Glomérulo alterado por la presencia de un segmento de esclerosis y adherencia a la cápsula de Bowman, lesión que caracteriza la glomerulosclerosis focal y segmentaria, como se encontró en el 28,6 % de los casos. Ambas imágenes, con tinción de plata-metenamina, aumento original x400.

Tabla 3. Hallazgos histológicos y tratamiento recibido

Paciente	Evolución	Tratamiento adicional	Proteinuria al año (mg/m ² /hora)	Creatinina al año	Evolución
1	Recaídas frecuentes	Enalapril-losartán	5,6	0,3	Ciclofosfamida y micofenolato
2	Corticorresistente	Enalapril-losartán	10	1,8	Solo esteroides
3	Recaídas frecuentes	Enalapril	60	0,6	Astemizol
4	Recaídas frecuentes	Enalapril	4,4	0,54	Solo esteroides
5	Recaídas frecuentes	Enalapril	6	0,73	Solo esteroides
6	Recaídas frecuentes	Enalapril	5	0,4	Ciclofosfamida
7	Recaídas frecuentes	Captopril	151	0,3	Ciclofosfamida
8	Recaídas frecuentes	Enalapril	87	0,3	Solo esteroides
9	Corticorresistente	Enalapril-losartán	6	0,6	Micofenolato
10	Corticorresistente	Enalapril-losartán	7	0,4	Micofenolato
11	Corticorresistente	Enalapril-losartán	50	0,4	Micofenolato
12	Corticorresistente	Enalapril-losartán	45	4	Ciclosporina
13	Corticodependiente	Enalapril-losartán	45	0,9	Micofenolato

Los resultados contradictorios en la literatura con respecto a la importancia clínica de los depósitos de IgM requieren analizarse con cautela, debido al relativamente corto período de seguimiento en muchos de los estudios; la mayoría de los pacientes con ECM o con GEFS que desarrollan enfermedad renal crónica lo hacen después de muchos años. La elevación persistente de los niveles séricos de creatinina en dos de nuestros casos sugiere que la IgM podría tener importancia en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, uno de estos pacientes presentó alteraciones histológicas de GEFS, lesión que ha demostrado tener un pronóstico adverso para la función renal. Hasta el momento, la revisión rigurosa de la literatura no permite sacar conclusiones objetivas sobre el pronóstico de la NIgM a largo plazo.

Zeis et al.²⁸ compararon pacientes con presencia o no de IgM en la biopsia renal y encontraron una mayor progresión a GEFS al realizar una segunda biopsia renal en los pacientes con IgM mesangial, lo que sugiere la posibilidad de transición histológica de ECM o hiperplasia mesangial a GEFS. Los autores plantean la posibilidad de que la IgM sea un factor patogénico implicado en un mayor grado de daño glomerular y sugieren que puede ser un marcador de gravedad con mayor probabilidad de requerir una segunda línea de tratamiento inmunosupresor. Otros autores no lograron encontrar en sus trabajos que la NIgM implicara un pronóstico peor y estadísticamente significativo^{6,19,20,22-24,33-35}.

La presencia de hematuria, que es un hallazgo infrecuente en pacientes con SN por ECM, fue frecuente en nuestros pacientes (50 %), lo que es similar a lo encontrado en algunos estudios previos^{7,9,10,25}; sin embargo, no podemos determinar si la IgM mesangial tiene relación directa o es la causa de esta hematuria; de hecho, en el

otro 50 % de los pacientes con NIgM no se encontró hematuria. En la mayoría de las series los pacientes presentan SN completo o proteinuria variable; solo algunos autores incluyen casos con hematuria aislada^{3,13,18}. En nuestro centro no encontramos casos de pacientes con hematuria aislada (sin proteinuria) y características inmunopatológicas de NIgM.

En conclusión, este estudio demuestra que la presencia de IgM mesangial difusa en pacientes con síndrome nefrótico no es un hallazgo demasiado infrecuente, su presentación clínica se ha asociado con menor respuesta a esteroides y un comportamiento más agresivo. Sin embargo, su pronóstico a largo plazo aún no se conoce y se necesitan estudios comparativos y con mayor tiempo de seguimiento para obtener conclusiones claras.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cohen A, Border W, Glassock R. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978;38(5):610-9.
- Bhasin H, Abeulo J, Nayak R, Esparza A. Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 1978;39(1):21-9.
- van de Putte L, de la Riviere G, Van Breda Vriesman PJ. Recurrent or persistent hematuria. Sign of mesangial immune-complex deposition. *N Engl J Med* 1974;290(21):1165-70.
- Lawler W, Williams G, Tarpey P, Mallick N. IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1980;33(11):1029-38.

5. Cavallo T, Johnson M. Immunopathologic study of minimal change glomerular disease with mesangial IgM deposits. *Nephron* 1981;27(6):281-4.
6. Kanemoto K, Ito H, Anzai M, Matsumura C, Kurayama H. Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2013;26(2):306-14.
7. Mubarak M, Kasi J, Shakeel S, Lanewala A, Hashmi S, Akhter F. Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS* 2011;119(3):180-6.
8. Donia A, Sobh M, Moustafa F, Bakr M, Foda M. Clinical significance and long term evolution of minimal change histopathologic variants and of IgM nephropathy among Egyptians. *J Nephrol* 2000;13:275-81.
9. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. IgM nephropathy: clinical picture and long term prognosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:343-50.
10. Kishimoto H, Arakawa M. Clinico-pathological characterization of mesangial proliferative glomerulonephritis with predominant deposition of IgM. *Clin Exp Nephrol* 1999;3:110-5.
11. Jungthirapanich J, Singkhwa V, Watana D, Futrakul P, Sensirivatana R, Yenrudi S. Significance of tubulointerstitial fibrosis in paediatric IgM nephropathy. *Nephrology* 1997;3(4):509-14.
12. Mampaso F, Gonzalo A, Teruel J, Losada M, Gallego N, Ortuño J, et al. Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1981;16(5):230-4.
13. Helin H, Mustonen J, Pasternack A, Anttonen J. IgM associated glomerulonephritis. *Nephron* 1982;31:11-6.
14. Tejani A, Nicastrì A. Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 1983;35:1-5.
15. Hsu H, Chen W, Lin G, Chen L, Kao S-L, Huang CC, et al. Clinical and immunopathologic study of mesangial IgM nephropathy: report of 1 cases. *Histopathology* 1984;8(3):435-46.
16. Border WA. Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney Int* 1988;34(3):419-24.
17. Kopolovic J, Shvil Y, Pomeranz A, Ron N, Rubinger D, Oren R. IgM nephropathy: morphological study related to clinical findings. *Am J Nephrol* 1987;7:275-80.
18. Saha H, Mustonen J, Pasternack A, Helin H. Clinical follow up of 54 patients with IgM nephropathy. *Am J Nephrol* 1989;9:124-8.
19. Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N, Quereda C, Fierro C, Ortuño J. Clinical significance of IgM mesangial deposits in nephrotic syndrome. *Nephron* 1985;41(3):246-9.
20. Ji-Yun Y, Melvin T, Sibley R, Michael A. No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984;25:100-6.
21. Shakeel S, Mubarak M, Kazi J, Lanewala A. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan. *J Clin Pathol* 2012;65(12):1072-6.
22. Pardo V, Riesgo I, Zilleruelo G, Strauss J. The clinical significance of mesangial IgM deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1984;3(4):264-9.
23. Vilches A, Turner D, Cameron J, Ogg C, Clantler C, Williams D. Significance of mesangial IgM deposition in «minimal change» nephrotic syndrome. *Lab Invest* 1982;46(1):10-5.
24. Habib R, Girardin E, Gagnadoux M, Hinglais N, Levy M, Broyer M. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: Clinical significance of glomerular immune deposits. *Pediatr Nephrol* 1988;2(4):402-8.
25. Hsu H, Chen W, Lin G. Clinical and immunopathologic study of mesangial IgM nephropathy: Report of 41 cases. *Histopathology* 1984;8(3):435-46.
26. Trachtman H, Carroll F, Phadke K. Paucity of minimal change lesion in children with early frequency relapsing steroid responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1987;7:13-7.
27. Lin C, Chu C. Studies of circulating immune complexes and lymphocyte subpopulations in childhood IgM mesangial nephropathy. *Nephron* 1986;44:198-203.
28. Zeis P, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, Messaritaki A, Zeis M, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int* 2001;43(3):287-92.
29. Singhai A, Vanikar A, Goplani K, Kanodia K, Patel R, Suthar K, et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(1):3-6.
30. Lanewala A, Mubarak M, Akhter F, Aziz S, Bhatti S, Kazi J. Pattern of pediatric renal disease observed in native renal biopsies in Pakistan. *J Nephrol* 2009;22(6):739-46.
31. Little M, Dorman A, Gill D, Walshe J. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition: clinical characteristics and outcome. *Ren Fail* 2000;22(4):445-57.
32. Allen WR, Travis LB, Cavallo T, Brouhard BH, Cunningham RJ. Immune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome: clinical relevance. *J Pediatr* 1982;100(2):188-91.