

- specific gravities of whole blood and plasma. *J Physiol Chem*, 1950, 183: 305-360.
7. Tomasulo, PA, Anderson, AJ, Paluso, MB, Gutschenutter, MA & Aster, RH. A study of criteria for blood donors deferral. *Transfusion*, 1980, 20: 511-158.
  8. Milman, N & Sondergaard, M. Iron status in male blood donors

- evaluated by serum ferritin. *Transfusion*, 1984, 24: 464-468.
9. Morse, EE, Coble, R & Pisciotto, P. Evaluation of iron status in women identified by copper sulfate screening as ineligible to donate blood. *Transfusion*, 1987, 26: 238-241.
  10. Rutman, RC & Miller, WV (eds). *Transfusion therapy principles and procedures*. Aspen Systems Corporation, Rockville, London, 1981.

## Patrones histológicos de nefropatía mesangial IgM en Cali

Consuelo Santamaría H., M.D.<sup>1</sup>, César Cuero Z., M.D.<sup>2</sup>, Luis Mariano Otero V., M.D.<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se revisaron los archivos de biopsias del Departamento de Patología del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, y se encontró en el periodo de 1980 a 1989 un total de 506 biopsias renales exitosas. De estas biopsias 36 (7.1%) cumplían los requisitos de nefropatía mesangial IgM, a saber: proliferación mesangial de leve a moderada y depósitos mesangiales granulares de IgM sola o acompañada de otras inmunoglobulinas pero siempre con predominio de la primera. Se revisaron los hallazgos histológicos y se compararon con los datos clínicos, y con los hallazgos histológicos de informes previos. Se encontraron hallazgos histológicos muy similares, aunque algunos autores no informaron esclerosis focal y segmentaria, que se vieron en 5 (13.8%) casos del presente estudio. Se sugiere lo ya descrito por otros autores, que los depósitos de C<sub>3</sub>, y la presencia de proliferación mesangial mixta (celular y de matriz) se asocia más frecuentemente con cuadros histológicos y clínicos más severos.

Desde 1978 se describió la nefropatía mesangial IgM (NMiGM) como una entidad<sup>1,2</sup> caracterizada por una proliferación de la celularidad mesangial de leve a moderada, con depósitos mesangiales granulares de IgM sola, o acompañada de otros depósitos o fracciones del complemento, principalmente (C<sub>3</sub>), pero con predominio siempre de la primera. En general se manifiesta como síndrome nefrótico, aunque también puede hacerlo como síndrome nefrítico, o hematuria aislada<sup>1,2</sup>.

Los primeros en describirla<sup>1,2</sup> junto con otros autores,

1. Profesora Auxiliar, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Residente, Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

la consideran como una entidad aparte; en cambio algunos<sup>3</sup> opinan que no es posible distinguirla de la enfermedad de cambios mínimos, ni de la esclerosis focal y segmentaria y que constituye una parte de todo un espectro.

El propósito de este estudio es describir los patrones morfológicos de la NMiGM en Cali, y compararlos con el cuadro clínico y los hallazgos de otros trabajos.

### MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los informes de biopsias del Departamento de Patología del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, en el periodo de 1980 a 1989. Eran en total 80,005 biopsias y se tomaron 506 informes de biopsias renales exitosas. De estas últimas 36 cumplían los criterios de NMiGM descritos previamente<sup>1,2</sup>, proliferación celular mesangial y depósitos de IgM solos, o acompañados por otros depósitos pero siempre con predominio de IgM.

Estas biopsias que se habían recibido en fresco, se dividieron en 3 partes. Una parte se fijó en formol al 10%, se deshidrató en pasos sucesivos con alcohol y xilol, se incluyó en parafina y se cortó con un micrótomo a 5 µm. Posteriormente se realizaron coloraciones de hematoxilina-eosina, PAS (ácido peryódico), tinción tricrómica de Masson, y metenammina de plata (Jones).

Otra parte se congeló a -70° con nitrógeno líquido, y se almacenó a -20°, y se le realizaron cortes con el micrótomo a 4 µm que se procesaron para inmunofluorescencia con reactivo de Biomiereux, se utilizaron IgG, IgM, C3, C4 e IgA. La lectura se hizo de acuerdo con las intensidades de + a +++, con la ubicación (mesangial, en la membrana, tubular, perivascular, etc) y según el patrón, granular o lineal.

La última parte se fijó en glutaraldehído frío y se mantuvo en nevera hasta su proceso. Se incluyó en

plástico, y con el ultramicrotomo se le realizaron cortes a 2  $\mu\text{m}$  que se colorearon con azul de toluidina y fucsina básica. Esta preparación se puede observar con microscopio de luz en aceite de inmersión técnica que se llama microscopía óptica de alta resolución (MOAR). Para la microscopía electrónica, el procedimiento básico fue el mismo.

Se hizo énfasis en buscar proliferación mesangial de células y matriz en forma independiente, y cada una se graduó de + a +++ según fuera leve, moderada o severa. También se analizaron otros hallazgos como esclerosis, crecientes, atrofia tubular, infiltrado, fibrosis intersticial, etc. Después todos estos datos se correlacionaron entre sí, y con los hallazgos clínicos al revisar las respectivas historias. Las placas para microscopía de luz las volvieron a revisar otros dos patólogos en forma independiente.

## RESULTADOS

Los 36 casos estudiados que llenaban los criterios de nefropatía mesangial IgM correspondían a 7% del total de biopsias renales exitosas. Las manifestaciones clínicas fueron: síndrome nefrótico, 30 (83.3%) casos; síndrome nefrítico, 2 (5.5%) casos y hematuria aislada, 4 (11.1%) casos. El intervalo entre la iniciación de las manifestaciones de la enfermedad y la toma de biopsias osciló de 1 a 368 meses. Todas las 36 biopsias estudiadas tenían glomérulos. Como era de esperarse, pues así es la definición de la entidad, todas, 100%, mostraban proliferación celular; en 21 (58.3%), era leve (Figura 1); en 15 (41.7%), era de tipo moderado (Figura 2). Hubo proliferación de la matriz en 15 (41.7%) casos; en 13 (86.7%), fue leve y en 2 (13.3%), moderada (Figura 3). En 5 (13.9%) casos se evidenció esclerosis focal y segmentaria (Figuras 4 y 5). Se vieron crecientes en 2 biopsias; en la primera eran escasas y en la otra abundantes (Figura 6).

Hubo inflamación intersticial en 3 (8.3%) y en 2 (5.5%) fibrosis. La atrofia tubular estuvo presente en 6 (16.6%) casos; fue de tipo leve en 3 y moderada en los otros 3. No hubo hialinización.

En cuanto a los hallazgos de la inmunofluorescencia lo más frecuente fue encontrar depósitos de IgM mesangial sola en 17 (47.2%); e IgM acompañada de  $C_3$ , en 15 (41.7%). Estos depósitos eran granulares difusos. También se encontró IgM y  $C_4$  en 3 (8.3%) casos e IgM acompañada de  $C_3$  y  $C_4$  en 1 (2.8%) caso. La IgM se encontró en todos, bien sola o acompañada. En ningún caso se observó IgG. En la microscopía electrónica había proliferación mesangial de predominio celular y depósitos electrodensos en 19 (52.7%) biopsias.

## DISCUSION

En el Cuadro 1 se resumen algunos de los trabajos principales sobre este tema<sup>1-3,5,6,8-10</sup>, que se pueden comparar con los hallazgos del presente artículo. Todos los 36 casos aquí estudiados cumplían los requisitos necesarios de la NMIgM, sobre todo proliferación mesangial leve o moderada y depósitos mesangiales granulares de IgM sola o acompañada de otras inmunoglobulinas, pero siempre con predominio de la primera. Todos los autores del Cuadro 1, con excepción de Vilches et al<sup>9</sup> vieron proliferación celular mesangial, hallazgo que también se encontró aquí. La proliferación ha sido variable, de leve a moderada. También se ha observado proliferación de la matriz mesangial en forma constante.

Algunos autores, lo mismo que en el presente trabajo, han visto esclerosis focal y segmentaria<sup>2,6</sup>. Otros, en cambio son enfáticos en informar su ausencia<sup>1,5</sup>. Los casos de proliferación mixta (células y matriz) más frecuentemente se asocian con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En cuanto a la inmunofluo-

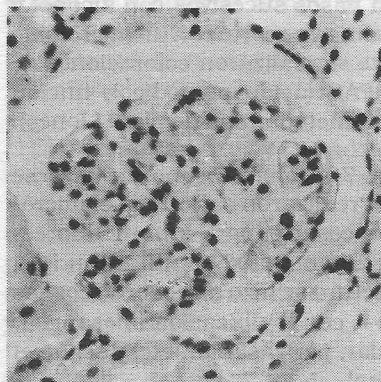


Figura 1. Glomérulos con proliferación leve de células mesangiales (casi normal).

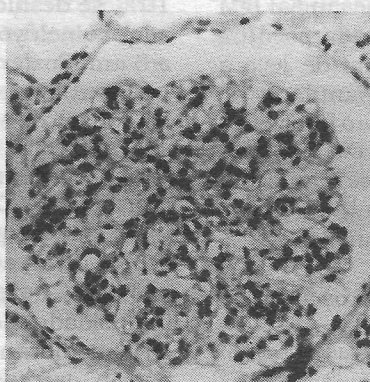


Figura 2. Glomérulo que muestra proliferación moderada de las células mesangiales.

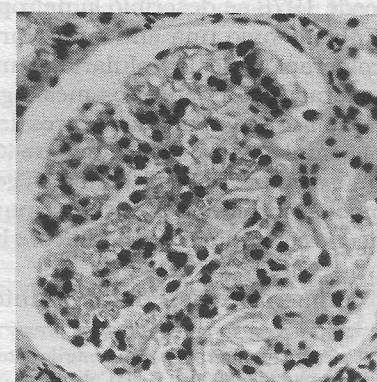


Figura 3. Glomérulo con proliferación de las células y de la matriz mesangial.

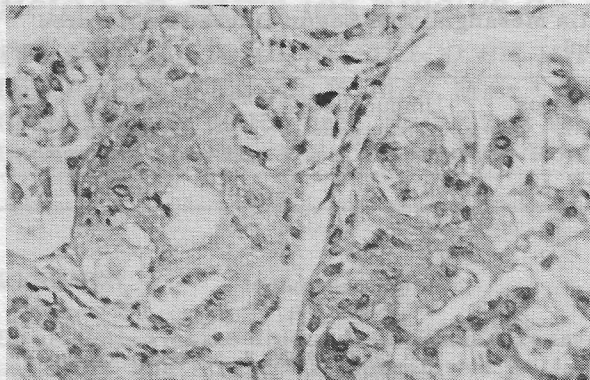


Figura 4. Dos glomérulos con esclerosis segmentaria.

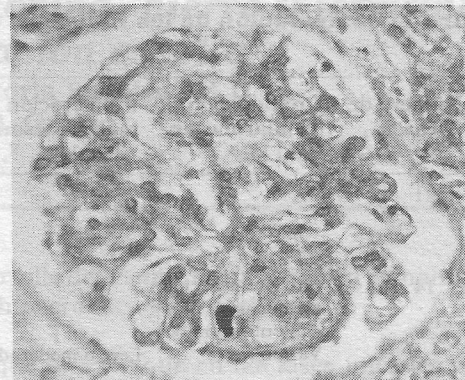


Figura 5. Glomérulo con un pequeño foco de esclerosis segmentaria hacia las 5.

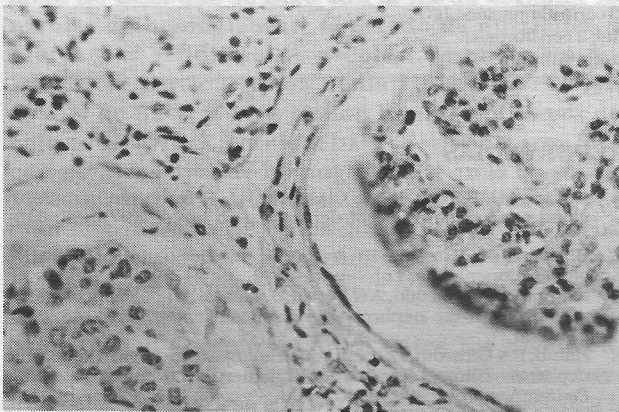


Figura 6. El glomérulo de la izquierda presenta una creciente mixta (celular y fibrosa) que ocupa toda su circunferencia.

rescencia todos los artículos informan IgM en el mesangio, sola o acompañada principalmente de la fracción 3 del complemento (C<sub>3</sub>), como en el presente estudio. Llama la atención que en ninguno de estos casos se observó IgG, que sí fue vista por otros autores<sup>2,9</sup> aunque en forma secundaria.

Los casos con C<sub>3</sub> se asociaban más frecuentemente con cuadro histológico más avanzado como glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y esto ha sido descrito por otros autores. Puede entonces decirse que el C<sub>3</sub> podría corresponder a un marcador de daño histológico severo. Por tanto, se debe ser cauteloso en los casos donde se observan depósitos de C<sub>3</sub> y/o proliferación mesangial mixta.

**Cuadro 1. Comparación de los Hallazgos de Nefropatía Mesangial IgM Según Diferentes Autores**

Autor	Número de casos	Proliferación celular mesangial ML*	Proliferación matriz mesangial ML	Otros hallazgos al ML	Inmunofluorescencia	Microscopía electrónica
Cohen et al <sup>1</sup>	12	8 leve 4 severa	Ligera	Sin esclerosis ni hialinosis; 4 con atrofia tubular y fibrosis intersticial	Todos IgM 11 IgM más C <sub>3</sub>	En 11; 9 con depósitos mesangiales, 2 engrosamiento membrana basal
Bhasin et al <sup>2</sup>	11	2 leve 9 moderada	Todos	1 glomérulo subcortical con esclerosis segmentaria 1 con inflamación y fibrosis intersticial	IgM todos, 5 con IgG e IgA, 1 con C <sub>3</sub>	4 con depósitos mesangiales Membrana basal engrosada, varias capas en lámina densa
Helin et al <sup>5</sup>	26	17 leve	17 leve	Sin esclerosis ni hialinosis		8 con depósitos mesangiales
Lawler et al <sup>6</sup>	23			Engrosamiento ocasional de membrana basal, 16 esclerosis global >20%, 15 con esclerosis focal y segmentaria	18 con IgM sola 14 con IgM + C <sub>3</sub>	Proliferación celular, 13 con depósitos mesangiales
Mampaso et al <sup>9</sup>	14	moderada		Sin atrofia ni infiltración intersticial	12 IgM + C <sub>3</sub> 8 IgM capilar 6 C <sub>3</sub> capilar	Aumento de células y matriz, 7 con depósitos mesangiales engrosamiento paracapilar

**Cuadro 1. Comparación de los Hallazgos de Nefropatía Mesangial IgM Según Diferentes Autores**  
(continuación)

Autor	Número de casos	Proliferación celular mesangial ML*	Proliferación matriz mesangial ML	Otros hallazgos al ML	Inmunofluorescencia	Microscopía electrónica
Cavallo & Johnson <sup>8</sup>	21		17			
Vilches et al. <sup>9</sup>	14	Sin proliferación; glomérulos básicamente normales			13 IgM sola; 1 con IgM + C <sub>3</sub> + IgG + Clq	
Ossa <sup>10</sup>		Variable	Leve o moderada		IgM en mesangio y pared capilar C <sub>3</sub> y C <sub>4</sub>	50% con depósitos
Presente trabajo (Santamaría et al)	36	21 leve 5 moderada	15 { 13 leve 2 moderada	5 con esclerosis focal y segmentaria; 2 con crecientes; 3 con inflamación intersticial; 2 con fibrosis; 6 con atrofia tubular	17 con IgM sola; 15 IgM C <sub>3</sub> ; ninguno con IgG	19 con depósitos

\* ML= microscopio de luz.

Con respecto a la microscopía electrónica en todas las biopsias hubo una variable proliferación mesangial celular y de la matriz. En ningún caso se observaron depósitos mesangiales en la totalidad de las biopsias estudiadas. Esto demostró que la inmunofluorescencia es un método más sensible para observar los depósitos que la microscopía electrónica. Algunos autores<sup>1-3</sup> informaron engrosamiento de la membrana basal y otros<sup>2</sup> una imagen de varias capas en la lámina densa. Estos hallazgos no aparecieron en el presente estudio.

**SUMMARY**

At the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, from 1980 to 1989, 506 successful renal biopsies were made. Among them in 36 specimens, mesangial IgM nephropathy (MIgMN) was diagnosed and in 5 biopsies additional focal segmental sclerosis was also recognized, a finding not previously reported in similar studies. As it was observed in the results herein informed, C<sub>3</sub> mesangial deposits, as well as mixed mesangial proliferation, have a rather frequent association with the most severe clinic patterns of MIgMN.

**REFERENCIAS**

- Cohen, AH, Border, WA & Classcock, RJ. Nefrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest*, 1978, 38: 610-619.
- Bhasin, HK, Abuelo, JB & Nayak, R. Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest*, 1979, 39: 21-29.
- Mampaso, F, Gonzalo, A & Tervel, J. Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndromes. *Clin Nephrol*, 1981, 16: 230-234.
- Habib, R & Girardin, E. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis. Clinical significance of glomerular "immune deposits". *Pediatr Nephrol*, 1988, 2: 402-408.
- Helin, H, Mustonew, J & Dasternack, A. IgM associated glomerulonephritis. *Nephron*, 1982, 31: 11-26.
- Lawler, W, Williams, G & Tarpey, P. IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Clin Pathol*, 1980, 33: 1029-1038.
- Border, WA. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. *Kidney Int*, 1988, 34: 419-434.
- Cavallo, T & Johnson, MP. Immunopathologic study change glomerular disease with mesangial IgM deposits. *Nephron*, 1981, 27: 281-284.
- Vilches, AR, Turner, D & Carreron, J. Significance of mesangial IgM deposition in "minimal change" nephrotic syndrome. *Lab Invest*, 1982, 46: 10-15.
- Ossa, LJ. Síndrome nefrótico con cambios mínimos. Glomerulonefritis proliferativa mesangial, nefropatía IgM, glomerulosclerosis focal y segmentaria. Pp. 42-43. *En Selecciones de patología renal con enfoque en la biopsia*. Hospital Militar Central (ed), Bogotá, 1990.
- Tejani, A & Nicastrì, AD. Mesangial IgM nephropathy. *Nephron*, 1983, 35: 1-5.
- Tisher, C & Brenner, B. *Renal pathology*. Pp. 283-284. JP Lippincott, Co, Philadelphia, 1989.

**COLOMBIA MEDICA  
APARTADO AEREO 8025  
CALI, COLOMBIA**