

## Contribución de la inmunofluorescencia al estudio de las nefropatías glomerulares

Alberto Torras Rabasa

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**CONTRIBUCION DE LA INMUNOFLUORESCENCIA AL ESTUDIO**  
**DE LAS NEFROPATIAS GLOMERULARES**

por Alberto TORRAS RABASA

PARTE TEORICA

# ENFERMEDADES RENALES HUMANAS

## POR INMUNOCOMPLEJOS TIPO I

### GLOMERULONEFRITIS POST-ESTREPTOCOCICA

Lohlein en 1907 describió la asociación de anormalidades urinarias en pacientes con una historia reciente de infección estreptocócica, supone que la lesión en estos pacientes estaba producida por la acción tóxica directa del estreptococo en los riñones. Von Pirquet observa un tiempo de latencia similar entre la enfermedad del suero y la nefritis post-escarlatina sugiriendo mecanismos similares. Dick demuestra que el estreptococo beta-hemolítico es el causante de la escarlatina relacionando así la escarlatina con los fenómenos post-escarlatina y con la glomerulonefritis aguda.

El papel de los mecanismos inmunológicos en el desarrollo de la glomerulonefritis post-estreptocócica esta sustentado por los siguientes hechos:

- 1º) Similar periodo de latencia entre la enfermedad del suero y la nefritis. Sin embargo en la actualidad esto no es suficiente para aceptar mecanismos idénticos.
- 2º) Descenso del nivel de complemento sérico en la glomerulonefritis post-escarlatina; esto le hace suponer implicado como mediador en las reacciones inmunes, sin embargo dada la gran complejidad del metabolismo del complemento no es una prueba suficiente de su participación inmunológica.
- 3º) La demostración de inmunoglobulinas y de C'3 en los glomérulos de la glomerulonefritis post-estreptocócica añade nuevas razones. Tanto por inmunofluorescencia como por microscopía electrónica dichas lesiones y las de la enfermedad del suero son indistinguibles. Sin embargo no se han podido aislar las inmunoglobulinas de la glomerulonefritis post-estreptocócica para de-

mostrar su especificidad .

Numerosos investigadores han intentado reproducir en animales la glomerulonefritis post-estreptocócica. Kelley y Winn producen lesiones renales en ratones por implantación en la cavidad peritoneal de cámaras conteniendo estreptococo hemolítico del grupo A que sólo dejaban difundir los productos bacterianos solubles. Estas lesiones sólo se produjeron con el estreptococo "nefritógeno" tipo 12. Kaplan inyecta proteína M estreptocócica intravenosa a ratones y demuestra su localización en las células endoteliales del glomérulo. Sin embargo estas lesiones no se parecen a las humanas.

Lindberg y Vosti desarrollaron un modelo experimental que reproduce en ratas la nefritis relacionada con el estreptococo, sin embargo el cuadro histológico tampoco se parece a la glomerulonefritis humana. Estos investigadores implantan una cámara de difusión Millipore conteniendo estreptococos nefritógenos grupo A tipo 12 e inducen una glomerulonefritis al parecer de carácter inmunológico. Se observan depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos de estas ratas; el eludido de IgG reacciona con la proteína M del estreptococo nefritógeno tipo 12 y no con otros antígenos estreptocócicos. Tampoco las anomalías halladas se pueden comparar a las humanas; el microscopio electrónico no muestra depósitos densos a pesar de demostrarse gammaglobulina por inmunofluorescencia.

Becker y Murphy inducen una glomerulonefritis post-estreptocócica en conejos inyectados con estreptococos de pacientes con glomerulonefritis aguda y observan una presencia inconstante de inmunoglobulinas.

Se han postulado varios mecanismos patogénicos para explicar, en relación con los modelos experimentales, la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica en el hombre:

1º) Han sido considerados los efectos citotóxicos no inmunes de los estreptococos para explicar las lesiones glomeru-

lares, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y cols. consiguen hipertensión, proteinuria y hematuria en conejos a los pocos días de la inyección de un autolisado de estreptococos tipo 12. No hay sin embargo correlación histológica convincente.

También se ha considerado, sin comprobación, la posibilidad de que algunas cepas de estreptococos produjesen DPNasa.

En la mayoría de los casos la lesión típica de glomerulonefritis aguda no ha podido reproducirse en animales con inyecciones de productos estreptocócicos.

2º) Markowitz y Lange esgrimen la relación antigénica de los componentes estreptocócicos con los de la membrana basal glomerular. Estos autores demuestran que hay un determinante glicopeptídico común a la membrana celular de estreptococo nefritógeno y a la membrana basal glomerular, haciendo suponer que la respuesta inmune iniciada por los productos estreptocócicos provoca luego un depósito de anticuerpos anti-membrana basal glomerular; sin embargo el depósito de inmunoglobulinas se demuestra que es de tipo granular y típico de los complejos antígeno anticuerpo, en lugar de lineal como sería de tratarse de anticuerpos anti-membrana basal.

En una reciente publicación Markowitz y Lange inyectan a monos Rhesus antisuero de conejo anti-membrana protoplásmica de estreptococo y provocan una glomerulonefritis asociada a depósitos granulares y discontinuos en la membrana basal glomerular de estos monos. Esta demostración sugiere que el componente antigénico de la membrana basal glomerular no está uniformemente distribuido en la membrana basal, motivo este por el que la distribución de los anticuerpos no sería continua.

3º) Las lesiones típicas vistas por el microscopio electrónico en la glomerulonefritis consisten en depósitos densos en el espacio subepitelial de la membrana basal glomerular; en estos depósitos se demuestran por inmunofluorescencia IgG y C<sub>3</sub>, esto evidencia en gran manera que la patogenia de la glomerulo-

nefritis aguda es análoga a la de la enfermedad del suero, o sea por depósitos de complejos solubles antígeno-anticuerpo. Incluso Andres y cols. llegan a demostrar la presencia del antígeno estreptocócico en estos depósitos. Sin embargo otros autores no han sido tan afortunados en la demostración de este antígeno estreptocócico.

La demostración de crioglobulinas en niños con glomerulonefritis aguda post-estreptocócica ha señalado la posibilidad de que los complejos depositados en los glomerulos sean de IgG unido a un factor antiglobulina (reumatoide) el cual constituye la crioglobulina.

4<sup>a</sup>) Tesser y cols. demuestran que la IgG marcada con fluoresceína de un paciente con glomerulonefritis aguda es capaz de fijarse a los glomerulos del propio paciente o de otro paciente afecto también de glomerulonefritis aguda, ello sólo tiene lugar en los ocho primeros días de la enfermedad. La actividad de estos anticuerpos queda abolida por la absorción de este suero con una preparación de membrana plasmática de estreptococo, es grande entonces la posibilidad de que el antígeno estreptocócico forme parte del inmunocomplejo.

Si las biopsias a estudiar se obtienen después de los 10 días de inicio de la enfermedad no hay fijación con el suero inmunofluorescente tanto del propio paciente como de otro paciente con glomerulonefritis aguda. Sin embargo en esta situación tanto las membranas basales glomerulares como el mesangio fijan suero anti-IgG anti-humano. El suero de pacientes con glomerulonefritis aguda no se fija a glomerulos normales, ni tampoco a glomerulonefritis crónicas, nefritis lúpicas, pielonefritis ni diabetes. Es evidente entonces que los anticuerpos del suero glomerulonefrítico están dirigidos contra un antígeno que en los primeros días está insaturado y que rápidamente se satura.

Los detalles ultraestructurales de estos acontecimientos los ha efectuado Yoshizawa y cols. recientemente con IgG anti-

humana marcada con ferritina e IgG marcada con ferritina del suero de pacientes con glomerulonefritis post-estreptocócica. Cuando este último suero se pone en contacto con glomerulos de un paciente con glomerulonefritis aguda en fase precoz se demuestran tales anticuerpos en la región subendotelial no cerca de la membrana basal y en la matriz y células mesangiales. Así pues, el antígeno contra el cual iban dirigidos los anticuerpos marcados no pueden, en esta fase, atravesar la membrana basal. Sin embargo el suero IgG anti-humano puede encontrarse en la membrana basal, en los humps subepiteliales y en el mesangio. Todo ello demuestra que inicialmente el antígeno se localiza inicialmente en el espacio subendotelial de forma insaturada y luego una vez unido al anticuerpo y activado el complemento podrá atravesar la membrana basal por aumento de su permeabilidad.

En la gran mayoría de glomerulonefritis agudas post-estreptocócicas el estudio por inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG y de C'3 o de C'3 sola. Mientras el C'3 se puede encontrar frecuentemente en el área mesangial la IgG se encuentra raramente en esta zona. En el caso de hallarse fibrina ésta se halla entre la proliferación celular y lejos de los depósitos de C'3 o de IgG de la membrana basal. En una minoría de pacientes y especialmente en los afectados por la epidemia de infección estreptocócica tipo 49 estudiados por Fish y cols., se demostraron únicamente depósitos lineales interrumpidos de C'3 a lo largo de la membrana basal en ausencia de inmunoglobulinas. Esta ausencia de IgG estando presente el C'3 podría deberse a un cubrimiento estérico de la IgG por el C'3 que impediría la detección de la primera por los métodos de inmunofluorescencia. Este fenómeno sería similar al que sucede en ciertas anemias hemolíticas descritas por Laddy en las cuales se detecta C'3 y no IgG en los hematies. Contrariamente, el C'3 puede alcanzar cantidades detectables a lo largo de la membrana basal glomerular por la bien establecida amplificación mo-



lecular que ocurre en esta etapa de la activación del complemento, mientras que la IgG se encuentra en unos umbrales bajos. Gewurz demuestra que la activación del complemento por endotoxinas bacterianas da lugar a una fijación de C'3 a hematies de carnero con su subsiguiente lisis sin que se detecten anticuerpos.

Aunque la gran mayoría de pacientes con glomerulonefritis aguda post-estreptocócica se recuperan totalmente, hay un pequeño porcentaje que evolucionan hacia la cronicidad con insuficiencia renal progresiva. Dixon y Germuth reproducen en el animal de experimentación la glomerulonefritis de la enfermedad del suero crónica a partir de estadios agudos. La inyección repetida de un antígeno extraño tal como la seroalbumina bovina (BSA) a conejos, es capaz de producir una enfermedad del suero crónica en los animales que tienen una pobre respuesta de anticuerpos en exceso de antígeno y que por ello tienen complejos antígeno-anticuerpo solubles circulando. Sin embargo se precisan más comprobaciones de que el antígeno estreptocócico este relacionado con la progresividad y diversidad de formas de glomerulonefritis.

Los depósitos inmunes que aparecen en la glomerulonefritis crónica inducida experimentalmente, disminuyen cuando se detiene la administración de antígeno. Estas observaciones hacen pensar en mecanismos distintos del modelo de la enfermedad del suero en la progresión de las lesiones, y particularmente se relacionan con la hipersensibilidad celular.

Zabriskie y cols. han demostrado que los linfocitos de pacientes con glomerulonefritis progresiva manifiestan una evidente hipersensibilidad celular frente a antígenos particulados del grupo A. Estos autores especulan que el daño continuado en esta forma de enfermedad renal podría ser el resultado de la actividad de los linfocitos sensibilizados. Esta intervención es similar a la de Rocklin el cual demuestra una hipersensibilidad celular frente a antígenos de la membrana basal glomerular en algunas formas de glomerulonefritis humanas y de

manera análoga sugiere que tanto la inmunidad humoral como la celular juegan un papel en las lesiones de la glomerulonefritis.

Queda claro pues que si bien la lesión glomerular de la glomerulonefritis post-estreptocócica es de naturaleza inmunológica los mecanismos íntimos por los que se desarrolla esta lesión son de naturaleza oscura.

Veamos a continuación diversos aspectos de la glomerulonefritis aguda difusa denominada glomerulonefritis transmembranosa con la nueva nomenclatura propuesta .

#### a) Glomerulonefritis transmembranosa autolimitada

Su historia natural y biología es la típica de la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica, con antecedentes de infección estreptocócica, elevación del título de AST, etc..

Fase aguda: (entre dos y cuatro semanas ) el microscopio óptico muestra hiperplasia por proliferación endotelial y mesangial e infiltración polinuclear. Si hay una notable proliferación de las células mesangiales aparece un aspecto lobular.

La inmunofluorescencia revela fijación de C<sub>3</sub> e inmunoglobulinas , especialmente IgG, en forma granular ya a trechos ya en forma de banda continua que contornean las asas capilares; a veces estos depósitos dificultan la detección de otros mesangiales. Con el microscopio electrónico se identifican estos depósitos como subepiteliales formando los llamados "humps" y que se asocian a fusión de los podocitos. En las asas menos afectadas estos depósitos a veces se ven en el seno de la membrana basal glomerular junto a una menor fusión de los podocitos.

Fase de resolución (a las cuatro semanas): Se ve un residuo de la proliferación aguda, el número de células endoteliales es casi normal así como la infiltración polinuclear. La hiperplasia de las células mesangiales queda reducida a la región centro lobular pudiendo parecer la imagen histológica de la glomerulonefritis mesangiopática.

La imagen por inmunofluorescencia muestra segmentos de

asas capilares contorneadas tenuemente por complejos, sin embargo el hecho más característico es la presencia de grandes y discretos granulos fluorescentes distribuidos al azar por todo el glomerulo, la menor cantidad de fijación de las asas capilares permite a veces observar algunos depósitos mesangiales. En esta fase, en contraste con la fase aguda, la fijación de inmunoglobulinas es mucho más debil aunque persiste una notable fijación de C<sup>3</sup>. El microscopio electrónico muestra claramente unos grandes depósitos densos subepiteliales, algunos de los cuales se separan claramente de la membrana basal. Su gran tamaño sugiere la coalescencia de varios pequeños humps de la fase aguda; se ven también discretos depósitos densos en el seno de la membrana basal en las zonas de su engrosamiento .

#### Glomerulonefritis aparentemente rapidamente progresiva:

El caracter de progresividad viene dado por la prolongada y severa insuficiencia renal que desarrolla aunque en un periodo de hasta un año los pacientes pueden recuperar una función renal normal o aceptable . La microscopia optica muestra un cuadro muy parecido al de una glomerulonefritis rapidamente progresiva, siendo este el diagnóstico que inicialmente suele hacerse. Más de la mitad de los glomerulos muestran semilunas epiteliales asociadas a infiltración leucocitaria y areas de necrosis localizadas. La inmunofluorescencia muestra fijación intensa de C<sup>3</sup> y escasa de inmunoglobulinas , de manera similar a la fase de resolución de la glomerulonefritis autolimitada. La microscopia electrónica también similar a la fase de resolución de la glomerulonefritis aguda con depositos densos en la región subepitelial; sin embargo los depósitos intramembranosos son más evidentes así como las areas de engrosamiento irregular de la membrana basal.

#### b) Glomerulonefritis transmembranosa rapidamente progresiva

La microscopia optica muestra una extensa obliteración del floculo así como numerosas semilunas epiteliales. La inmunofluorescencia constata grandes depósitos de IgG y de C<sup>3</sup> en los flo-

culos escleróticos y depósitos granulares en los más conservados.

**También) Glomerulonefritis transmembranosa persistente**

**en la Fase activa:** Esta diagnóstico se efectúa en pacientes que si bien en una primera fase se comportaron como una glomerulonefritis aguda autolimitada, ulteriormente desarrollan un síndrome nefrótico persistente. En la fase inicial la imagen histológica es similar a la de la glomerulonefritis aguda autolimitada. En la fase siguiente, 1 a 3 años, se observa engrosamiento irregular de las asas capilares, hiper celularidad mesangial y obliteración localizada de las asas capilares asociada ocasionalmente a adhesiones fibróticas y semilunas epiteliales. La inmunofluorescencia revela abundantes depósitos granulares a lo largo de las asas capilares, constituidos por inmunoglobulinas y C<sup>3</sup>. En algunos de estos pacientes portadores de un síndrome nefrótico los depósitos pueden ser muy finos pareciéndose entonces a la glomerulopatía transmembranosa (extramembranosa). Las alteraciones mostradas por el microscopio electrónico son paralelas a las vistas por inmunofluorescencia, eran comunes los depósitos subepiteliales, la abundancia de los cuales varía de una preparación a otra y de unos glomerulos a otros; esta heterogeneidad hace suponer una deposición variable de inmunocomplejos condicionado quizás por cambios hemodinámicos provocados por la enfermedad. El carácter persistente de esta enfermedad está indicada por la presencia de depósitos densos en el seno de la membrana basal, como si fuese una transformación membranosa de los humps, los cuales además coexisten y representan una continua fijación que ha tenido lugar más recientemente. A veces en asas que faltan los depósitos subepiteliales se asocian depósitos subendoteliales con aumento del matriz y células mesangiales.

**Estadio final:** Más del 90% de los glomerulos muestran completa o parcial esclerosis, completa o parcial fibrosis con semilunas fibrosas y completa o parcial hialinosis. El resto de los

glomerulos muestran una mayor o menor hipertrofia del flóculo con proliferación de las células mesangiales centrolobulares. También el C'3 así como las inmunoglobulinas están presentes en las asas capilares y en el mesangio. En los glomerulos completamente hialinizados no hay fijación alguna inmunofluorescente. La localización mesangial de estos inmunocomplejos tipo I está en aparente contradicción con la aparente disposición en las asas capilares por otra parte típica de los depósitos de inmunocomplejos tipo II. En la enfermedad crónica de los riñones se ha observado la localización mesangial de los complejos tipo I al hipertrofiarse compensatoriamente dicho mesangio por una reducción significativa del número de nefronas funcionantes.

DISCUSION:

Las variadas lesiones encontradas en la glomerulonefritis transmembranosa por inmunocomplejos puede superponerse a las producidas en el conejo durante la enfermedad del suero por inmunocomplejos tipo I. Inicialmente estos complejos se observan como humps subepiteliales, los cuales se incorporan gradualmente a la membrana basal si la enfermedad persiste, dando lugar con ello a un engrosamiento de la membrana basal.

Durante la fase aguda se halla por medio de la inmunofluorescencia C<sup>3</sup> e IgG sin que normalmente haya fijación de IgA o de IgM. En estadios más posteriores cuando aparecen depósitos en la membrana basal pueden hallarse IgA o IgM además de IgG. La persistencia de la enfermedad parece ser debida a la continua deposición de inmunocomplejos en las asas capilares, tal como evidencia la continua fijación de inmunoglobulinas y de C<sup>3</sup>, es por ello que la denominación de esta forma sería la de glomerulonefritis persistente en vez de glomerulonefritis crónica latente como se intentaba denominar hasta ahora.

La diferencia entre la glomerulonefritis transmembranosa rápidamente progresiva y la persistente posiblemente refleja las diferencias en la velocidad de deposición de los inmunocomplejos. El dato de un C<sup>3</sup> sérico no disminuido en la glomerulonefritis persistente puede indicar una baja velocidad de formación de los inmunocomplejos. En algunos de estos pacientes la fina deposición de complejos en las asas capilares semejando una glomerulonefritis extramembranosa, va en favor de una lenta deposición de inmunocomplejos tipo I en las asas capilares. Las diferencias morfológicas en las biopsias de pacientes con glomerulonefritis transmembranosa persistente pueden ser debidas a las variaciones en las cantidades de complejos depositados en el glomerulo en distintos momentos de la enfermedad; también podrían explicarse por las diferencias de tamaño de los inmunocomplejos consecutivos a distintas velocidades de eliminación del antígeno, así

como a fluctuaciones en la intensidad de la respuesta inmunológica.

Dato característico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva son las semilunas epiteliales que si bien se ha intentado explicar como una consecuencia del depósito de fibrina, en ocasiones aparecen las semilunas epiteliales sin la presencia de fibrina. A veces en la capsula de Bowman se encuentran depósitos de IgG y de C'3 suponiendose que pueden provenir tanto de los capilares periglomerulares, como del espacio urinario como de la continuidad de los depósitos del flóculo, así lo insinúan también las sinequias existentes; se piensa también que estos depósitos pueden representar un estímulo para la proliferación epitelial.

La inmunofluorescencia aporta datos de sumo interés en la diferenciación de las glomerulonefritis rápidamente progresivas de las "aparentemente progresivas". Si bien las lesiones iniciales son prácticamente iguales, a partir de la 4ª semana se observan ya diferencias. Mientras la "verdaderamente progresiva" fija IgG y C'3, la "aparentemente progresiva" fijará muy poco IgG, de manera similar a la fase de resolución de las "autolimitadas".

Mientras la recurrencia de glomerulonefritis en riñones transplantados en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva es del 100%, en la aparentemente rápidamente progresiva no hay tal recurrencia.

La búsqueda del antígeno estreptocócico en el glomerulo lesionado aporta los siguientes resultados: Seegal lo encuentra en 7 de 12 biopsias, Michael en 3 de 10 biopsias y Treser en 12 de 35 biopsias. Estos autores coinciden en hallar el antígeno estreptocócico en el mesangio y aparentemente en el citoplasma de las células endoteliales proliferadas y nunca a lo largo de la membrana basal como se encuentran las inmunoglobulinas. El fracaso de otros investigadores en hallar el antígeno estreptocócico

cico en las biopsias de pacientes con glomerulonefritis aguda post-estreptocócica se podría explicar según dos hipótesis. La primera de ellas dependería del tiempo de inicio de la enfermedad, así Michael demuestra que a partir de la segunda semana no se detecta el antígeno estreptocócico, sugiriendo entonces tanto una destrucción como un enmascaramiento por los anticuerpos, esta última posibilidad ha sido perfectamente comprobada en el LED y en la nefritis autoinmune de Dixon.

Una segunda explicación para el fracaso de indentificación del antígeno estreptocócico reside en los tipos de antisueros utilizados, algunos de los cuales no fueron probados frente a los antígenos estreptocócicos; Rotta demuestra que los conejos, fuente principal de los antisueros, presentan una capacidad variable para producir anticuerpos para las distintas estructuras estreptocócicas.

Treser afirma que el antígeno se encuentra formando parte de la membrana celular del estreptococo. Zabriskie utilizando antisuero contra membranas de cuatro cepas M distintas de estreptococo incluyendo el tipo 12, fracasa en el intento de localizar el antígeno de la membrana del estreptococo en pacientes que por otra parte fijaban antisuero contra organismos totales tipo 12; además se demuestra que la capacidad para abolir la fijación inmunofluorescente de un antisuero se conseguía con preparaciones de pared celular y no de membranas purificadas. Esta capacidad para abolir la fijación inmunofluorescente se destruye al tratar las preparaciones de pared celular con tripsina o clorhídrico caliente, esto sugiere que la proteína M, la cual es destruida por estas extracciones, era el antígeno en cuestión.

Sin embargo, estos experimentos han llegado a poner de manifiesto que las propiedades nefritógenas ligadas a los tipos M pueden no estar presentes en todas las cepas del mismo tipo M. Así la capacidad específica fijadora de los anticuerpos de un



suero de un paciente con una glomerulonefritis aguda post-estreptocócica tipo 12 puede ser abolida por fragmentos estreptocócicos de otros tipos nefritógenos como el 49, y no en cambio por el tipo 12 que no sea nefritógena. Con ello parece indicarse que la proteína M por sí misma no es la causa de la nefrototoxicidad. Mientras la aparición de una glomerulonefritis post-estreptocócica testimonia la infección por una cepa nefritógena, la ausencia de glomerulonefritis subsiguiente a una infección estreptocócica no indica que dicha cepa no fuese nefritógena. Los anticuerpos contra una cepa invasora en un determinado paciente puede protegerle contra la enfermedad renal. Puede no ser necesario que los anticuerpos vayan dirigidos contra el factor nefritógeno y sí en cambio contra otros antígenos estreptocócicos que igualmente prevendrían la enfermedad. Por otra parte la gran rareza de la recurrencia de una glomerulonefritis aguda post-estreptocócica señala que el antígeno común de todas las glomerulonefritis post-estreptocócicas es independiente del tipo M. De hallarse un antígeno común de las cepas nefritógenas sería posible efectuar una vacuna contra la glomerulonefritis post-estreptocócica.

Otros experimentos apuntan la posibilidad de que el material antigénico pueda ya ser distinto de la proteína M ya formando un complejo proteína M-sustancia. Así en el mesangio, donde no se acumula IgG, se detecta el antígeno relacionado con la proteína M y fibrina. Briggs y cols. inducen una glomerulonefritis autolimitada benigna en gatos inyectados con extractos ácidos de la proteína M sola o en unión de sus anticuerpos; tanto la proteína M como el fibrinógeno se encontraron en las células mesangiales. La uroquinasa y su activador el plaminógeno que deplecionan las reservas de fibrinógeno previnieron la proliferación celular posiblemente al evitar la formación del complejo proteína M-fibrinógeno.

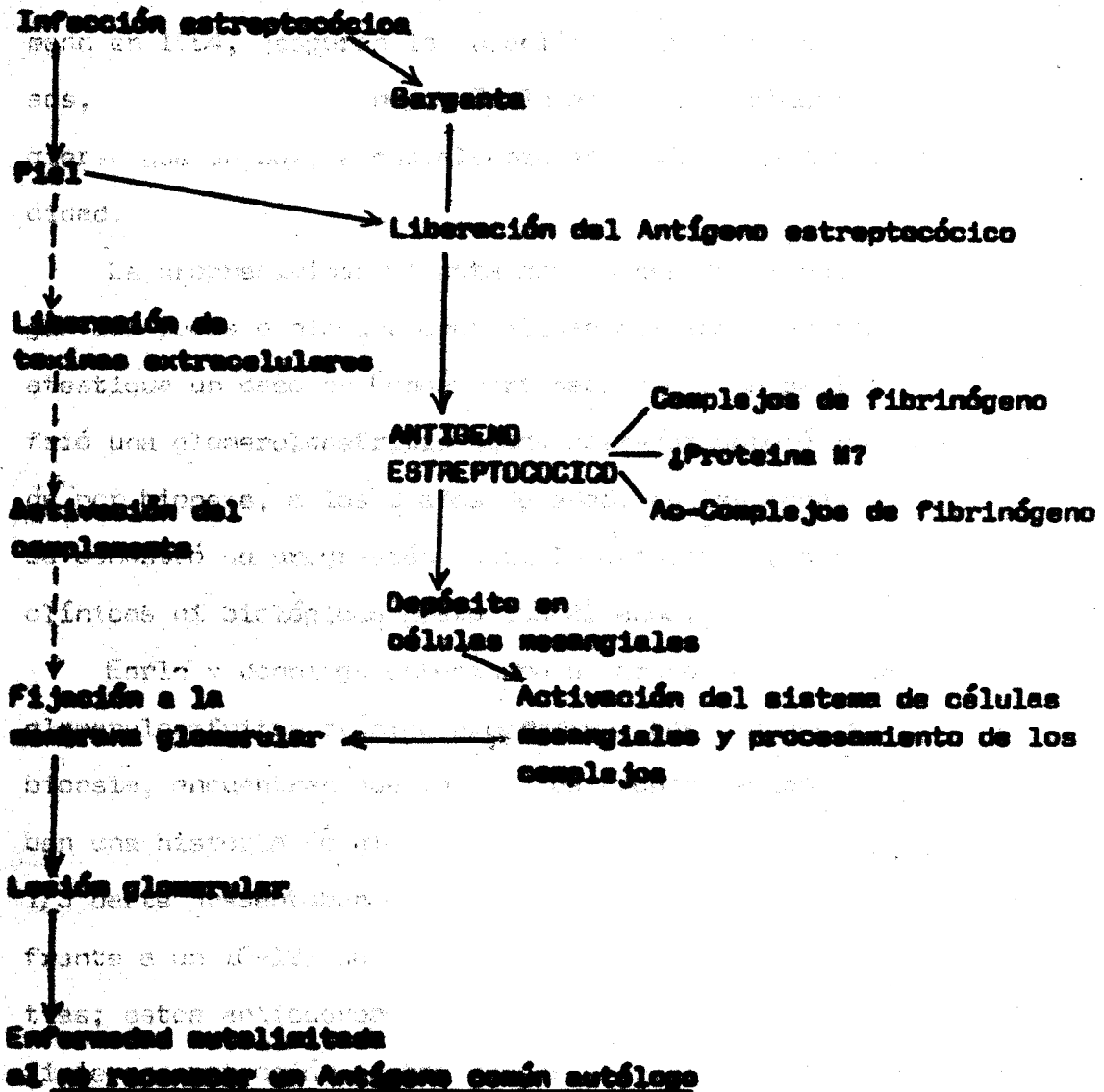
Todos estos datos posibilitan a Zabriskie para lanzar la siguiente hipótesis de la patogenia de la glomerulonefritis post-estreptocócica:

A continuación de la infección estreptocócica el paciente podría sufrir ya una reacción tóxica a un producto del estreptococo ya una deposición de complejos antígeno-anticuerpo o de complejos fibrinógeno-proteína M o una combinación de ambos. La presencia de fibrinógeno induciría a la proliferación de las células mesangiales; sin embargo dado que el receptor no identifica como "comunes" el antígeno estreptocócico y algún antígeno propio, se eliminan los complejos lesionantes y con ello la enfermedad termina.

De la frecuencia de la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica asintomática nos da idea las siguientes observaciones de Sagel en 1971: 248 niños escogidos al azar con infección de vías respiratorias altas por estreptococos del grupo A fueron estudiados durante seis semanas consecutivas a la infección; de ellos 54 (o sea el 22%) mostraron alguna alteración, ya descenso del complemento sérico (15), ya dicretas anormalidades urinarias (19) o ambas (20). De estos últimos 20 pacientes 19 mostraron por biopsia renal lesiones glomerulares consistentes en hipertrófia mesangial, proliferación endocapilar y depósitos de IgG y de C<sup>3</sup>, en este grupo había un sólo caso de manifestaciones clínicas evidentes, los otros transcurrieron totalmente asintomáticos.

**HIPOTESIS PATOGENICA DE LA GLOMERULONEFRITIS**

**AGUDA POST-ESTREPTOCOCICA**



### Transformación de una glomerulonefritis aguda en una glomerulonefritis crónica

La literatura abunda en afirmaciones respecto al final de una glomerulonefritis aguda. Mientras observadores como Edelman en 1964, aseguran la curación definitiva en todos los casos, otros como Jennings y Earle en 1961 y Baldwin en 1972 sugieren que un 50%, especialmente en adultos, pasan a la cronicidad.

La progresividad de esta enfermedad renal puede tener lugar con pocas o ninguna anormalidad clínica o urinaria; así lo atestigua un caso de Lange perteneciente a un paciente que sufrió una glomerulonefritis aguda post-estreptocócica comprobada por biopsia, a los 8 años de edad, en las sucesivas biopsias se demostró su progresión hacia la cronicidad, sin alteraciones clínicas ni biológicas hasta los 21 años.

Earle y Jennings estudiando un grupo de 35 pacientes con glomerulonefritis crónica progresiva, comprobados además por biopsia, encuentran que los 2/3 de dichos pacientes presentaban una historia de glomerulonefritis aguda inicial, de ellos 1/3 parte presentaban anticuerpos contra el estreptococo A-12, frente a un 10-12% de la población normal o con otras nefropatías; estos anticuerpos fueron específicos y persistentes y confirieron protección contra nuevas infecciones por el mismo tipo nefritógeno.

La inmunofluorescencia aportó nuevos datos a estos estudios. En muchos casos la inmunofluorescencia se volvía negativa en el primer año después del ataque agudo; en otros casos la persistencia de IgG y de C<sup>3</sup> señalaban una continuidad del proceso inmunológico, sin embargo esto último no implica una necesaria progresión indefinida, puesto que Treser demuestra la desaparición de los inmunocomplejos a los 5 años de iniciarse el ataque agudo.

La tinción por inmunofluorescencia permanece granular en

el aproximadamente 95% de los casos con glomerulonefritis crónica y confinada aunque no de manera exclusiva al área de prolongación mesangial. En el 5% restante se evidenciaron depósitos lineales sin clínica de Goodpasture; en algunos casos se ha podido ver como depósitos granulares se convertían en lineales a medida que progresaba la insuficiencia renal. Varios grupos de investigadores han encontrado anticuerpos contra tejido renal normal en pacientes con glomerulonefritis crónica.

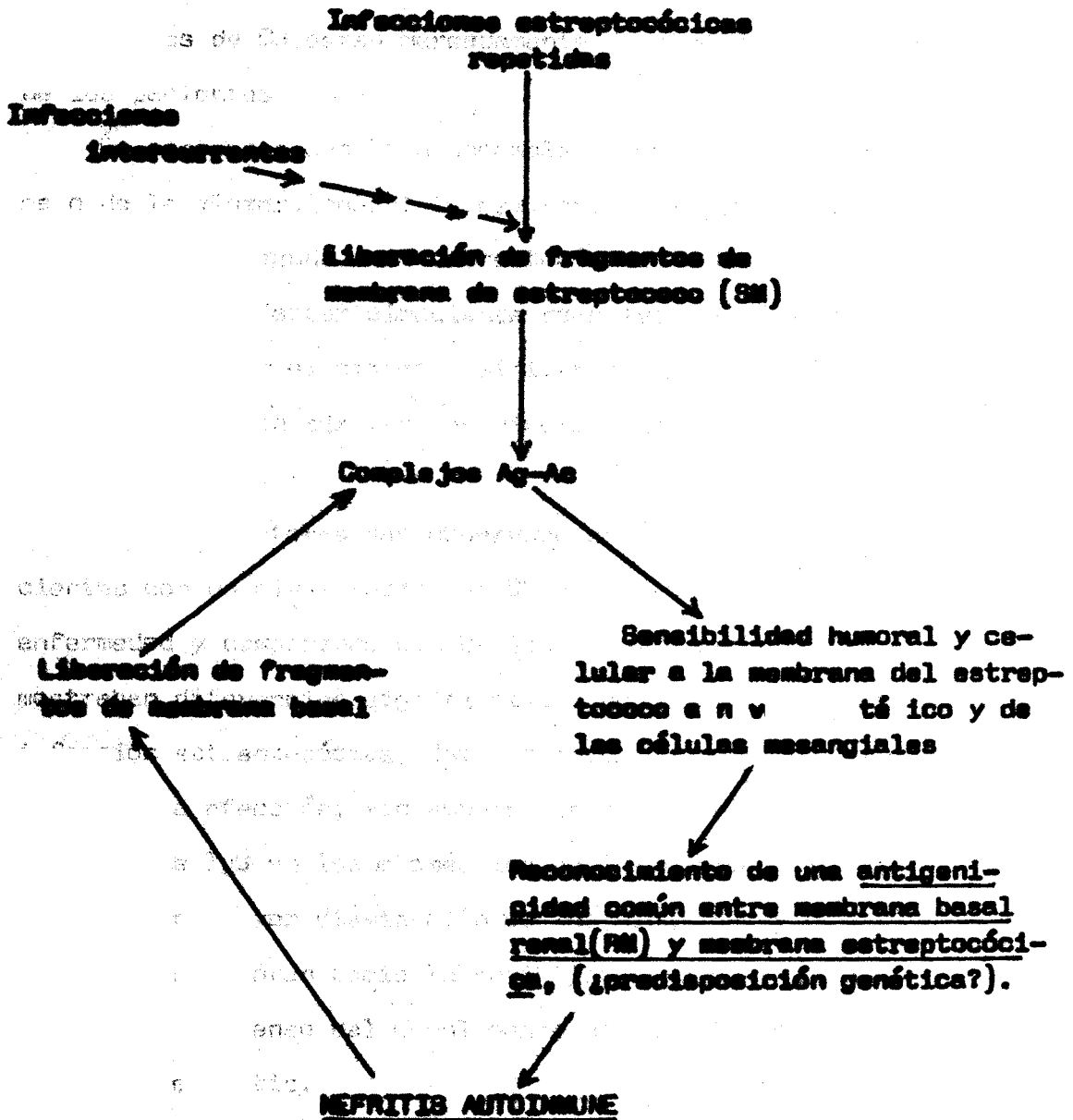
Por otro lado se está evidenciando la posibilidad de la participación de la inmunidad celular frente a la membrana del estreptococo. Las técnicas empleadas incluyen el método directo de inhibición de la migración y transformación linfocítica con el método de la timidina-2-C14. Los pacientes con clínica y biopsia de glomerulonefritis crónica progresiva muestran una mayor reactividad celular frente a la membrana del estreptococo que los pacientes con otras enfermedades renales o en controles normales. El trabajo de Macanovic, Evans y Peters también sugiere que la sensibilización celular es el mayor factor de iniciación de los acontecimientos de la glomerulonefritis crónica. Por ejemplo, algunos pacientes con reactividad celular frente a los antígenos del estreptococo y de la membrana basal glomerular no muestran anticuerpos humorales frente a estos antígenos; además estos datos están de acuerdo con la transferencia de la nefrosis autoinmune de Heymann con células solas.

De esta manera ha sido posible confeccionar la siguiente hipótesis de la patogenia de la glomerulonefritis crónica progresiva: En un individuo susceptible la sensibilización a los componentes de la membrana estreptocócica a consecuencia de infecciones repetidas da lugar además a una sensibilización frente a la propia membrana basal glomerular; una vez conseguida esta auto-sensibilización el proceso puede auto-perpetuarse en ausencia del antígeno estreptocócico resultando de ello una progre-

siva deteriorización de la función renal. Las infecciones estreptocócicas entercurrentes activarían todavía más este proceso.

(7,9,11,17,21,22,29,32,34,37,41,43,48,57,60,79)

ión de **HIPOTESIS PATOGENICA DE LA**  
**GLOMERULONEFRITIS CRONICA PROGRESIVA**



La hipocomplementemia de la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica

Los niveles séricos de C1 y C1q son usualmente normales, la reducción de C4 y C2 es menor que aparece en el LED. Cronológicamente se observa que el C4 alcanza valores normales antes que lo haga el C3. Frente al pasajero y pequeño descenso de los niveles de C1-C4 y C2 en los primeros días de la enfermedad los niveles de C3 están marcadamente descendidos en la mayoría de los pacientes.

En contraste con la hipocomplementemia de la nefritis lúpica o de la glomerulonefritis membrano-proliferativa, en la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica no hay evidencia concluyente de un factor circulante reactivo con el complemento capaz de activar el sistema (similar al C3 nefritic factor). Así lo corroboran también los niveles plasmáticos normales de proactivador C3.

Diversos autores han observado un pequeño número de pacientes con un nivel normal de C3 en cualquier momento de la enfermedad y comparados con pacientes hipocomplementémicos no mostraban diferencias significativas respecto a la evidencia de infección estreptocócica, datos clínicos y morfológicos y benignidad de la afección; sin embargo un hecho las distinguía: la ausencia de IgG en los glomérulos de los normocomplementémicos así como una mayor disminución de las albúminas y el colesterol. Estos datos apuntan hacia la posibilidad de que el factor que provoca el descenso del complemento no sea el mismo que provoca la glomerulitis.

Respecto a la properdina, Gewurz y cols., no sólo la encuentran marcadamente descendida desde el inicio de la enfermedad, sino que su normalidad se alcanza muy lentamente y después de la normalización del C3. Mediante la inmunofluorescencia se demuestra properdina en lugares comunes con el C3. Por el momento el significado de todo esto es oscuro. Puede suponerse



que la disminución de la properdina plasmática se debería a su deposición glomerular, a una lenta síntesis del mismo, o a la continuación de acción del factor que inicialmente provocaría su descenso. Esta en plena especulación la deposición de un complejo properdina-polisacárido que al menos in vitro causa activación glomerular local.

El perfil peculiar del complemento sérico y los no convincentes resultados de los estudios para demostrar factores circulantes reactivos con el complemento así como los valores normales del proactivador C3 hacen pensar que en la glomerulonefritis aguda y en contraste con la nefritis lúpica y glomerulonefritis membrano proliferativa, la hipocomplementemia esta causada por la reacción del complemento en el glomérulo más que en la circulación. (3,22,76)

GLOMERULOPATIA TRANSMEMBRANOSA (MEMBRANOSA O GLOMERULONE-  
FRITIS EXTRAMEMBRANOSA)

Las lesiones glomerulares que vamos a discutir a continua-  
ción comportan un engrosamiento homogéneo de la pared capilar en  
ausencia de signos inflamatorios evidentes. Este engrosamiento de  
la pared capilar da un aspecto de "rigidez" a todo el flóculo. La  
inmunofluorescencia muestra la presencia de unos finos depósitos  
que contornean las asas capilares. Se observan además masas den-  
sas electrónicamente ya en la parte externa de la membrana basal  
ya extendiéndose como proyecciones por debajo de los podocitos  
fusionados. Las lesiones se dividen en estadios de acuerdo con  
la cantidad de inmunocomplejos presentes y con el grado de "trans-  
formación membranosa".

Estadio I: Representan las primeras lesiones detectables de  
la glomerulopatía transmembranosa. La microscopía óptica muestra  
un aumento de la rigidez del flóculo el cual puede ocupar todo el  
espacio de Bowman, puede añadirse un discreto aumento de las célu-  
las mesangiales y epiteliales. Es muy pequeña o nula presencia de  
leucocitos. El asa capilar puede estar tan discretamente engrosa-  
da que puede ser difícil distinguirla del síndrome nefrótico op-  
ticamente normal. Sin embargo utilizando impregnaciones argénticas  
y mediante el microscopio óptico a 1000 aumentos puede verse un  
fino punteado en la membrana basal especialmente en los cortes  
oblicuos. Los estudios por inmunofluorescencia aportan sin em-  
bargo unos mayores datos diagnósticos al mostrarnos un fino ri-  
bete de depósitos granulares de inmunocomplejos que fijan espe-  
cíficamente IgG y C3. Mediante el microscopio electrónico se ob-  
servan escasos y pequeños depósitos densos en la vertiente exter-  
na de la membrana basal, así como debajo de los podocitos fusio-  
nados. La discrepancia entre los escasos depósitos vistos por mi-  
croscopio electrónico frente a la más homogénea y densa distribu-  
ción de los inmunocomplejos por inmunofluorescencia puede ser de-

TRANSFORMACION "MEMBRANOSA" DE LA

bida a la diferencia de grosor de las piezas en ambas técnicas. Los depósitos densos observados con el microscopio electrónico se corresponden con los depósitos de inmunocomplejos evidenciados por la inmunofluorescencia.

Alrededor de los depósitos densos de inmunocomplejos se acumula un material menos denso afín a la membrana basal que contribuye a aumentar el grosor de la membrana basal y que en estadios posteriores incluso englobara en su seno a los depósitos densos de inmunocomplejos ( transformación membranosa). El efecto punteado de la tinción argentica está formado por las proyecciones argirófilas, afines a la membrana basal, que rodean a los inmunocomplejos no argirófilos y por tanto no visibles con esta tinción. La impregnación argéntica sería la imagen negativa o inversa de la imagen vista por inmunofluorescencia.

Estadio II : El engrosamiento de la pared capilar es más fácilmente visible con el microscopio optico. La tinción argentica muestra ya una bien patente formación espicular que rodea a los capilares. Se evidencia una correlación entre el microscopio electrónico y la inmunofluorescencia.

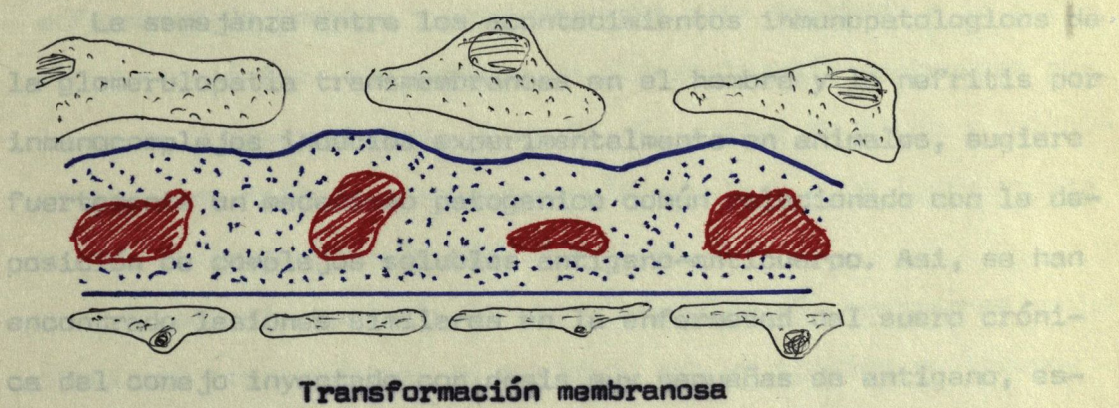
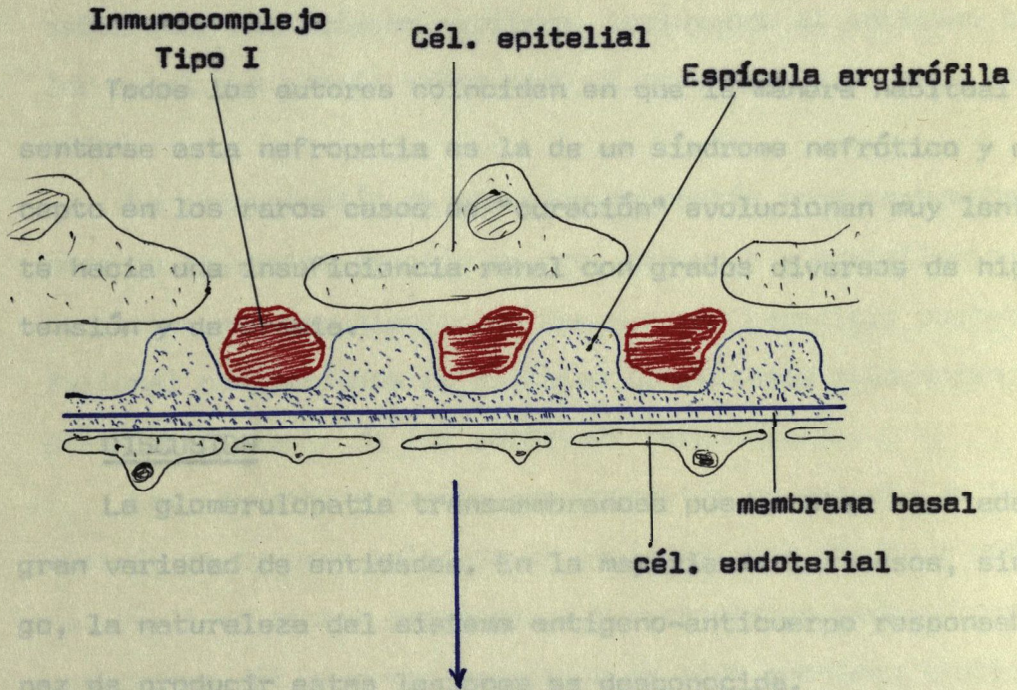
Estadio III : Representa una forma más avanzada de lesiones a consecuencia de la obliteración de luces capilares y de la adherencia entre si de las asas con sus membranas basales engrosadas. La inmunofluorescencia es análoga al estadio II y el microscopio electrónico muestra una mayor transformación membranosa. La tinción argentica además de mostrar su aspecto punteado presenta una típica duplicación fibrilar de la membrana basal.

Estadio IV : Representa el estado final de esta enfermedad en la cual la mayoría de los glomerulos se encuentran esclerosados. En los glomerulos completamente hialinizados no hay revelación de inmunofluorescencia y solo en las partes menos hialinizadas hay grupos de depósitos de IgG o de C3. El microscopio electrónico revela en los glomerulos esclerosados una masa amalgamada



**TRANSFORMACION "MEMBRANOSA" DE LA  
GLOMERULOPATIA TRANSMEMBRANOSA**

Estadio 0: Representa la regresión de las lesiones capilares descritas. Dicho fenómeno se ha registrado en alguna ocasión a partir de los estadios I y II; nunca de III o IV.



**Transformación membranosa**

La posibilidad de que una gran variedad de antígenos, aún no identificados, pueden estar etiopatológicamente implicados en la glomerulopatía membranosa humana está sustentada por la observa-



da de membranas basales y grandes depósitos densos. En los glomerulos hialinizados no se encuentran depósitos densos .

Estadio 0 : Representa la regresión de las lesiones capilares descritas. Dicho fenomeno se ha registrado en alguna ocasión a partir de los estadios I y II; nunca de III o IV.

Todos los autores coinciden en que la manera habitual de presentarse esta nefropatia es la de un síndrome nefrótico y que excepto en los raros casos de "curación" evolucionan muy lentamente hacia una insuficiencia renal con grados diversos de hipertensión y de uremia.

#### DISCUSION

La glomerulopatía transmembranosa puede estar asociada a una gran variedad de entidades. En la mayoría de los casos, sin embargo, la naturaleza del sistema antígeno-anticuerpo responsable, capaz de producir estas lesiones es desconocida.

La semejanza entre los acontecimientos inmunopatológicos de la glomerulopatía transmembranosa en el hombre y la nefritis por inmunocomplejos inducida experimentalmente en animales, sugiere fuertemente un mecanismo patogénico común relacionado con la deposición de complejos solubles antígeno-anticuerpo. Así, se han encontrado lesiones similares en la enfermedad del suero crónica del conejo inyectado con dosis muy pequeñas de antígeno, especialmente si dichos conejos respondían de una manera sostenida con bajos niveles de anticuerpos. La insidiosa y lenta progresión de esta enfermedad así como los valores normales del complemento sérico sugieren que las lesiones son el resultado de una lenta deposición de complejos tipo I en el glomerulo.

La posibilidad de que una gran variedad de antígenos, aún no identificados, pueden estar etiologicamente implicados en la glomerulopatía membranosa humana está sustentada por la observa-

ción de que se pueden inducir lesiones morfológicamente similares experimentalmente en animales por repetidas inyecciones de antígeno tubular autólogo o proteínas extrañas heterólogas obtenidas del eludido de gamma globulina del riñón homogeneizado de un paciente. Diversos autores han sido incapaces de identificar el antígeno autólogo, incluyendo el antígeno tubular renal que podría haber sido el responsable de esta enfermedad.

La presentación de una glomerulopatía transmbranosa después de la administración de oro, mercurio y penicilamina, en pacientes con sarcoidosis de Boeck o con hepatitis post-transfusional con antígeno Au positivo persistente evidencian la posible etiología de los antígenos responsables.

Lee, Ymauchi y Hopper han advertido un aumento de la frecuencia de tumores malignos en pacientes con síndrome nefrótico; de 11 de dichos pacientes, 8 presentaban glomerulopatía membranosa. El síndrome nefrótico ha sido asociado también a la enfermedad de Hodgkin y aparentemente esta asociado a la actividad neoplásica, sin embargo la glomerulopatía membranosa sólo se ha hallado en 2 de 14 casos. En series de Gluck y colaboradores han hallado esta nefropatía asociada a un linfosarcoma y a un tumor benigno de médula espinal.

El estudio reciente de una glomerulopatía membranosa en un carcinoma broncogénico, ha mostrado que el eludido de inmunoglobulina del glomérulo reacciona específicamente con la superficie de la membrana plasmática de la célula carcinomatosa, estos datos apoyan la patogénia por inmunocomplejos de esta enfermedad.

Varios autores observan la ausencia de C3 en un porcentaje variable aunque pequeño de glomerulonefritis membranosas, esta ausencia puede reflejar la presencia de subgrupos IgG que no fijan complemento o que fijan otros componentes del complemen-

to. En varios casos de glomerulopatía transmembranosa asociada a LED, Germuth detecta únicamente C3 y no inmunoglobulinas. Por analogía con las observaciones de la enfermedad del suero crónica de los conejos en la fase de recuperación, la exclusiva presencia de C3 sugiere que los complejos no hacía mucho tiempo que se habían depositado activamente en el glomérulo. Esta suposición queda sustentada por las recientes observaciones mediante el microscopio electrónico que indican que la remisión de la glomerulopatía transmembranosa esta caracterizada por la ausencia de nuevos depósitos densos subepiteliales, por la completa incorporación de los depósitos pre-existentes en la parte externa de la membrana basal y por la reaparición de los podocitos de las células epiteliales. (7,9,11,15,21,22,25,34,43,48,54,60,67)

#### Glomerulopatía transmembranosa lúpica

En la nefritis membranosa lúpica hay suficientes datos para aceptar que sea el resultado de la deposición de inmunocomplejos.

En general las lesiones de los diversos estadios encontrados en estos pacientes eran indistinguibles tanto por microscopía óptica, inmunofluorescencia o electrónica de la forma idiopática; sin embargo dos hechos poco frecuentes hacen posible el diagnóstico diferencial: en el LED las células picnóticas mesangiales son más frecuentes así como la presencia de depósitos subendoteliales además de los subepiteliales. La inmunofluorescencia revela la presencia de inmunoglobulinas y de C3 y a veces de C3 sólo.

Aunque la asociación de la glomerulopatía transmembranosa con el LED es clara la naturaleza de los inmunocomplejos depositados en el glomérulo es poco conocida. Parece que los inmunocomplejos responsables de las lesiones "mesangiopáticas" contienen varios antígenos nucleares y aunque se podría invocar al

**mismo sistema antígeno-anticuerpo en la glomerulopatía transmembranosa, la distinta localización de los inmunocomplejos en esta lesión apunta la posibilidad de nos hallemos ante un sistema distinto responsable de las lesiones.(2,35)**



## ENFERMEDADES RENALES HUMANAS POR INMUNOCOMPLEJOS TIPO II

### GLOMERULONEFRITIS ENDOMEMBRANOSA (MEMBRANO-PROLIFERATIVA O LOBULAR)

Tanto en el hombre como en los animales, las enfermedades producidas por depósitos de inmunocomplejos tipo II se caracterizan por el acumulo de dichos complejos en el espacio subendotelial mesangial; de ahí la denominación de glomerulonefritis endomembranosa. Con esta denominación se incluyen tanto las formas denominadas corrientemente membrano-proliferativas como las lobulares. Parte de los pacientes con estas lesiones y especialmente en los niños tiene lugar una hipocomplementemia persistente a la que algunos autores registran periodos normocomplementarios.

La presentación es algo más frecuente en mujeres y en edades tempranas. La forma clínica de inicio varia desde la insuficiencia renal, hipertension y hematuria a hematuria aislada y síndrome nefrotico; en las fases avanzadas se presenta como una insuficiencia renal crónica.

Las lesiones histológicas divididas en estadios intentan representar tanto una secuencia lógica como la rapidez con que se instauran estas lesiones.

Estadio I: Presenta una hipertrofia del mesangio centrolobular con estrechamiento de la luz capilar. Sin embargo las paredes capilares no se hallan engrosadas; de la misma manera la inmunofluorescencia muestra depósitos granulares en las paredes capilares y a veces en el mesangio. El microscopio electrónico evidencia una progresión del mesangio hiperplásico, que contiene depósitos densos, hacia la luz capilar. Los grandes depósitos se encuentran en el espacio subendotelial de las asas capilares; los más proximos al mesangio centrolobular tienen interpuestos entre ellos y la membrana basal las proyecciones

endoteliales de la matriz mesangial, de una manera segmentaria hay fusión de los podocitos.

**Estadio II:** Se observa aspecto lobular con engrosamiento de las asas capilares a la vez que hay una progresión de la hiperplasia mesangial. Los depósitos inmunofluorescentes son abundantes tanto en las paredes capilares como en el mesangio. El microscopio electrónico muestra la gran progresión del mesangio entre el endotelio y la membrana basal; los depósitos densos son más importantes en el espacio subendotelial que en el mesangio centrolobular, algunos de los depósitos se incorporan a la membrana basal.

**Estadio III:** Representa un estadio más avanzado que el anterior en el que las asas capilares se ven con dificultad debido a la gran hiperplasia mesangial. La inmunofluorescencia revela toscos depósitos granulares en las paredes granulares y debiles depósitos mesangiales. El microscopio electrónico revela una completa interposición del mesangio entre la membrana basal y el endotelio; la deposición de un material "membrana basal-like" rodea toda la circunferencia del asa. En algunos pacientes el estadio III se caracteriza por un engrosamiento homogéneo del asa capilar parecido al de la glomerulopatía transmembranosa (glomerulonefritis extramembranosa); sin embargo la inmunofluorescencia aporta datos decisivos pues si bien los depósitos de la glomerulonefritis endomembranosa son gruesos e irregulares los de la glomerulopatía transmembranosa son finos y regulares. El microscopio electrónico aporta el dato definitivo al evidenciar la interposición del mesangio entre la membrana basal y el endotelio, en la glomerulonefritis endomembranosa.

**Estadio IV:** Muestra las características de una glomerulonefritis lobular esclerosante en la que la inmunofluorescencia muestra depósitos en los glomerulos no hialinizados.

### Inmunopatogénesis:

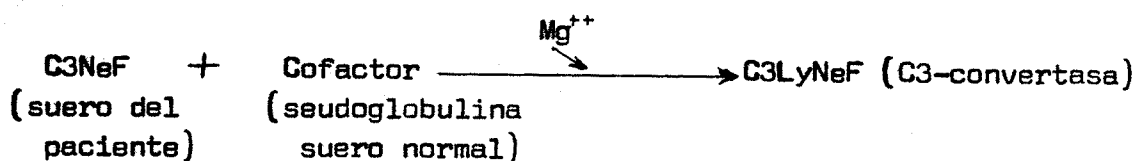
Se ha sugerido que la glomerulonefritis endomembranosa no esta producida por inmunocomplejos puesto que a menudo la inmunofluorescencia únicamente detecta C3 y no inmunoglobulinas. Sin embargo en otras ocasiones se evidencian ambos componentes, por el momento no se ha aclarado el motivo de tales discrepancias.

Es evidente que los depósitos en esta enfermedad se hallan más o menos restringidos a la región subendotelial siendo además muy poco "lesionantes" para las asas capilares, así lo demuestra la falta de necrobiosis del asa, exudación de fibrina en el espacio de Bowman o formación de sinequias y semilunas. Se ha sugerido que esta falta de lesiones puede ser debida a la incapacidad de estos inmunocomplejos para atravesar la membrana basal, ello junto a la característica localización subendotelial son argumentos suficientes para suponer que los inmunocomplejos son del tipo II.

La hipocomplementemia acompaña frecuentemente a la glomerulonefritis membrano proliferativa (G.M.P.H.) de los niños y en menor proporción a la de los adultos. Al contrario de lo que ocurre en el L.E.D. no se ha encontrado relación entre los niveles del complemento sérico y la progresión de la enfermedad.

En la G.M.P.H. el perfil del nivel sérico de los distintos componentes del sistema del complemento sugiere una activación del mismo por la vía alternativa; así pues, mientras los tres primeros componentes del complemento (C1-C4-C2) estan en concentraciones normales, el C3 y los siguientes factores estan descendidos. El factor responsable de este perfil del sistema del complemento se puede demostrar mezclando suero de un paciente con G.M.P.H. (MPS) con suero normal (NHS): a los 20 minutos de la incubación a 37° cerca del 80% del C3 de la mezcla se desdobra en beta-1A y alfa-2D; esta reacción requiere magnesio y tie-

ne lugar sin el concurso de C1-C2-C4, a este factor presente en el MPS causante de la hipocomplementemia se ha denominado "C3 nefritic factor" (C3NeF). Dado que el descenso del C3 no ocurre no ocurre cuando se añade solamente la fracción euglobulina del suero normal se ha supuesto que es necesario un cofactor pseudoglobulina del suero normal para que el C3NeF adquiera actividad de C3-convertasa o C3 lítico factor nefrítico (C3LyNeF) y escinda al C3. Se cree que "in vivo" cuando el C3NeF esta en cantidades demostrables el cofactor C3NeF esta ausente o en muy baja proporción.



Nuevos argumentos en favor de una vía alternativa de activación del complemento lo aporta la relación hallada entre el C3NeF y el C3PA. La eliminación del C3PA de la mezcla total formada por NHS y MPS impide el descenso del C3 por el C3NeF. El C3PA se elimina ya por absorción con un antisuero monoespecífico anti-C3PA ya calentando el suero a 50° durante 30 minutos. Cuando el MPS así tratado se mezcla con NHS sin tratar tiene lugar un descenso del C3, ello indica que la eliminación del C3PA del MPS no afecta al C3NeF. Sin embargo el C3 no desciende al eliminar el C3PA del NHS, al añadir entonces C3PA purificado tenía lugar el descenso del C3. Es evidente con ello la relación que habría "in vivo" entre el descenso de C3, el C3NeF y el C3PA. Efectivamente, se comprobó que en MPS con C3 descendido había concomitantemente una reducción de los niveles de C3PA, además estos niveles estaban en razón inversa con los niveles de C3NeF, o sea cuando había altos niveles de C3NeF el C3PA estaba muy descendido. Sin embargo en el MPS con C3NeF muy dismi-

nuido el C3PA sólo se hallaba en los límites bajos de la normalidad. La observación de que el C3NeF ocasiona un desplazamiento electroforético del C3PA hacia el "activador C3" evidencia de nuevo esta vía alternativa de activación del complemento.

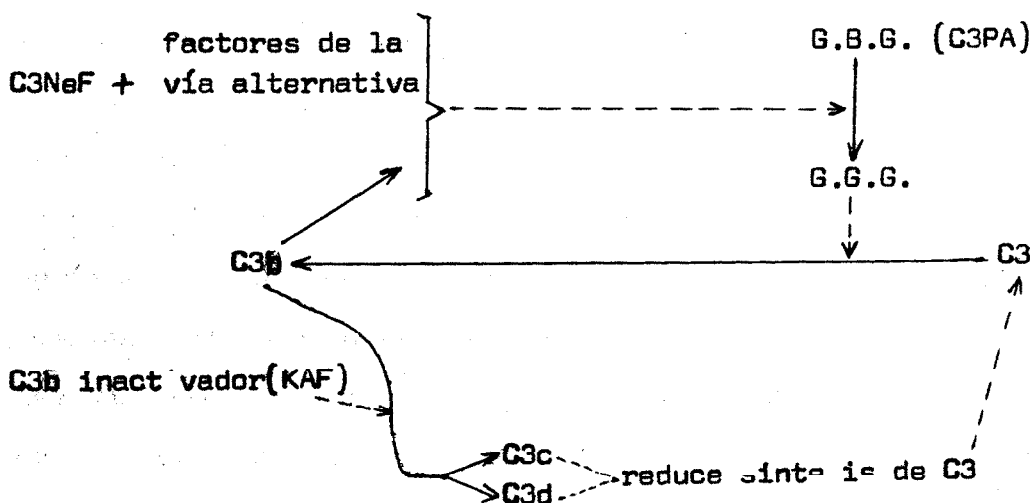
Midiendo el descenso que se produce de C3 según las concentraciones de C3PA, C3 purificado en MPS y en NHS en las distintas combinaciones entre sí, se llega a las siguientes conclusiones: Con niveles normales de C3 el descenso del mismo es notable y esta en relación lineal con el C3NeF. Cuando el C3 de la mezcla es bajo su descenso es débil y esta en escasa relación con el nivel de C3NeF. Finalmente si la concentración de C3 purificado esta en los límites más bajos de la normalidad y los niveles de C3PA y C3NeF son un 25% de los presentes "in vivo", el descenso de C3 no ocurre; con esta concentración de C3 si se aumentan las concentraciones de C3PA y C3NeF hasta el 50-75% de los valores "in vivo" sí que tiene lugar el descenso del C3.

Debido a las observaciones de Alper y Rosen de que la velocidad de desaparición del C3 marcado con yodo radioactivo en pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa hipocomplementémica era prácticamente igual a la de los sujetos normales, hizo suponer que la hipocomplementemia era consecuencia de una disminución de la síntesis de C3; sin embargo la disminución simultánea del C3PA y la aparición simultánea en la circulación de alfa-2D hace pensar en una activación del C3. Se ha observado también que si alcanzan valores de C3 muy próximos a la normalidad es posible detectar un aumento en la velocidad de desaparición del C3 marcado.

Veamos a continuación el papel del C3b en la activación alternativa del sistema del complemento: Dado que el cofactor para formar el C3LyNeF esta en el suero normal es evidente que la actividad C3 convertasa es distinta de la actividad C3 convertasa (C42) de la vía clásica. Aunque se ha demostrado que la glicina rica en beta-glicoproteína (GGG) produce un descenso del C3

por acción del C3 convertasa, el hecho de encontrar valores normales de GGG descarta su participación en la activación de la vía alternativa. De la misma manera se demuestra que el suero de los pacientes con G.M.P.H. tiene capacidad para generar C3 convertasa con veneno de cobra con lo que factores implicados en este sistema también quedan excluidos.

La conclusión de que la incapacidad del suero de pacientes con G.M.P.H. para generar C3 convertasa es debida a la propia depleción de C3 se basa en que el suero normal deplecionado de C3 es incapaz de generar C3 convertasa con suero de G.M.P.H. y sí en cambio cuando se añaden productos de degradación del C3; este sistema se inactiva al añadir C3b-inactivador (KAF). Es precisamente este hecho el que hace establecer que es el C3b (producto de degradación del C3) el que está ausente en el suero de la glomerulonefritis membrano-proliferativa hipocomplementémica y presente en el suero normal. Se supone que en el individuo normal hay un mínimo consumo de C3 suficiente para generar el C3b que a su vez generará C3 convertasa al ponerse en contacto con el C3NeF del suero con G.M.P.H.. Estos hechos concuerdan con la demostración de que los valores bajos de C3 van acompañados de altos niveles de C3NeF. Se supone también que a la vez que el C3NeF aumenta el catabolismo del C3 ocasionando la hipocomplementemia, los productos de degradación del C3 disminuidos impiden o disminuyen la síntesis del propio C3. Veamos un esquema:



El reconocimiento de la capacidad del C3b para activar la vía alternativa aporta una explicación para los bajos niveles de G.B.G. (C3PA) en enfermedades tales como el LED en las que hay una inequívoca vía clásica de activación del complemento; en estas circunstancias la activación del C3 se efectuaría por la C3-convertasa "normal" (C42), sin embargo la generación del C3b como producto de degradación del C3 daría lugar secundariamente a la activación por la vía alternativa. También podría suceder que la vía alternativa continuase su activación después de que cesase la vía clásica. Esta hipótesis podría explicar el porqué en la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica el C3 tarda más en normalizarse que el C4.

Que el C3NeF no es de origen renal lo demuestra el hecho que pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa hipocomplementémicos posteriormente binefrectomizados y mantenidos con diálisis peritoneal siguen mostrando niveles bajos de C3 y altos de C3NeF y alfa-2D en la circulación. Recientemente Thompson ha identificado el C3NeF con una  $IgG_3$  observando además que el EDTA inhibe su acción. La relación  $IgG_3/IgG$  se encontró notablemente aumentada en la G.M.P.H. en relación con el lupus y otras nefropatías, también se ha encontrado aumentada en 4 pacientes con glomerulonefritis aguda post-estreptocócica.

Aunque el C3NeF disminuye con la terapia esteroidea a la vez que aumenta el C3 no se ha observado ningún cambio significativo en el curso de la enfermedad.

Dado que los niveles séricos de properdina se hallan descendidos en los pacientes con G.M.P.H. el argumento por el que la reacción con el C3NeF sólo tendría lugar en la pared del glomérulo sería el que la properdina demostrada en el glomérulo estuviese también implicada en la reacción. Sin embargo surge de nuevo el desconcierto al evidenciar niveles bajos de properdina así como depósitos glomerulares en la glomerulonefritis aguda post-es-

treptocócica en la cual la vía alternativa de activación del complemento esta lejos de demostrarse. (3,24,27,30,35,40,58,66,76,77)



GLOMERULONEFRITIS LAMINAR (O POR DEPOSITOS DENSOS EN EL SE-  
NO DE LA MEMBRANA BASAL)

Una nueva lesión fue descrita por Berger y Galle en 1963 en la que mediante el microscopio electrónico se advertían unos depósitos densos en el seno de la membrana basal glomerular, tubular y de la capsula de Bowman. Recientemente Galle, Hinglais y Crosnier han aportado un caso en el que las lesiones reaparecían en riñón trasplantado de un paciente afecto primariamente de esta enfermedad.

La casuística de Bernard Antoine y Claude Faye comprenden 34 pacientes que suponen un 1'75% del conjunto de 457 glomerulonefritis crónicas. El debut clínico es frecuentemente agudo con un episodio parecido a la glomerulonefritis aguda con hematuria y/o síndrome nefrótico. Es particularmente frecuente en sujetos jóvenes, predominando más adelante una clínica de síndrome nefrótico. Un dato clínico original es la posibilidad de episodios de insuficiencia renal enteramente reversibles. La aparición de un síndrome nefrótico, una leucocituria abacteriana y una hipergamaglobulinemia puede anunciar la insuficiencia renal. La autonomía de la enfermedad por depósitos densos en el seno de la membrana basal esta reforzada pues, por un cierto número de datos clínicos originales.

La lesión de la enfermedad de los depósitos densos en el seno de la membrana basal esta caracterizada por la presencia de una sustancia densa anormal en el interior de la membrana basal. Estan afectadas todas las membranas basales, tanto de las asas periféricas como del interior del flóculo y también las de la capsula de Bowman y túbulos, depósitos similares se observan en la región mesangial. Con el microscopio electrónico estos depósitos son muy densos y no tienen una estructura definida. Con el microscopio óptico esta sustancia tiene una afinidad semejante a la de la sustancia "fibrinoide" e histoquímicamente se demuestra

17  
su contenido en mucopolisacáridos neutros.

Respecto al estudio por inmunofluorescencia no se detectan en general inmunoglobulinas aunque Germuth refiere encontrar mínimos depósitos de C3 e inmunoglobulinas, Morel Maroger de cuatro pacientes encuentra C3 en todos e IgM focal en tres.

Las otras lesiones acompañantes a esta nefropatía se pueden comparar a las descritas en la glomerulonefritis endomembranosa, con fusión de los podocitos, proliferación de las células mesangiales (con ocasional aumento del material afín a la membrana basal alrededor de ellas) y menos frecuentemente proliferación de las células de la capsula de Bowman.

Dado que en algunos casos se ha demostrado una hipocomplementemia persistente se ha sugerido que esta enfermedad sea una variante de la glomerulonefritis endomembranosa y ya que los depósitos no atraviesan todo el espesor de la membrana basal y suelen acompañarse de una respuesta mesangial, es lícito suponer que esta enfermedad esta producida por inmunocomplejos tipo II. La disposición con tendencia linear de estos depósitos podría hacer pensar en una patogenia por anticuerpos anti-membrana basal, sin embargo la falta de uniformidad de estos depósitos no apoya esta teoría. (4, 11, 22, 60)

GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPATICA (FOCAL) DEL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

Los pacientes afectados de LED forman anticuerpos contra muchos constituyentes propios. Algunos de estos anticuerpos pueden combinarse con los elementos formes de la sangre dando lugar a anemias hemolíticas, trombocitopenia o leucopenia; otros anticuerpos reaccionan con antígenos intracelulares normalmente contenidos en el citoplasma (ribosomas, lisosomas o mitocondrias) o con los componentes nucleares.

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico fueron los primeros que se describieron, a continuación se determinaron anticuerpos tanto contra el desoxirribonucleico nativo (NDNA) como contra el desoxirribonucleico de cadena simple (SDNA). Los anticuerpos que reaccionan contra nucleoproteínas particuladas y solubles difieren de los anticuerpos anti-DNA en que precisan un complejo proteína-DNA; se han descrito dos antígenos nucleares solubles distintos, que son el antígeno Sm (que es periodato sensible) y el ENA que en parte es sensible tanto a la RNAasa como a la tripsina. También se demostró recientemente los anticuerpos que reaccionan con el RNA de cadena doble (DSRNA). Otros anticuerpos que se observan asociados a enfermedad renal son los anti-ribosómicos. En menor proporción se encuentran asociados al LED otros anticuerpos anti-citoplásmicos.

Estudios recientes sobre la incidencia de los anticuerpos anti-polinucleótidos en el suero humano indican que los títulos significativos de anticuerpos anti-NDNA están restringidos casi exclusivamente al LED, mientras que anticuerpos anti-DSRNA (poly A, poly U, poly I, poly C) se encuentran a menudo en pacientes con otras enfermedades. Los anticuerpos contra el SDNA aunque también están presentes en otras enfermedades se encuentran más frecuentemente que los anti-NDNA en los pacientes con LED. Los anticuerpos contra ribonucleoproteínas están limitadas fundamentalmente a los pacientes con LED, artritis reumatoide y enfermeda-

des mixtas del tejido conjuntivo.

Aunque alguno de tales anticuerpos puede penetrar en el interior de células normales y combinarse con los antígenos intracelulares (como se evidencia por la tinción antinuclear positiva de los tejidos de pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-nucleares circulantes), normalmente no aparece lesión en tales células, sin embargo no se ha podido descartar una interferencia en alguna función metabólica de la célula. Esta aparente falta de lesión en las células que tienen anticuerpos intracelularmente anticuerpos se podría explicar por la incapacidad de los componentes del complemento para penetrar en las células, ya que con las técnicas de inmunofluorescencia no se detecta complemento en tal situación. Sin embargo si por algún motivo el tejido es dañado por otros mecanismos (p. ej. infartación a consecuencia de una arteritis lúpica) estos constituyentes citoplásmicos y nucleares pasan a la circulación formando complejos anticuerpo-nucleoproteína, o se depositan en los tejidos formando los llamados "cuerpos hematxilínicos". El depósito en el glomerulo de los complejos inmunes circulantes es la causa de las manifestaciones renales del LED.

La visualización con la inmunofluorescencia de los inmunocomplejos en el glomerulo de los pacientes con LED revela unas localizaciones similares a las de los animales de experimentación con complejos tipo I y tipo II. Aunque la mayoría de pacientes muestran un sólo tipo de localización Germuth describe un paciente con una localización combinada. Las alteraciones glomerulares asociadas a la deposición de inmunocomplejos tipo I han sido descritos como una glomerulopatía transmembranosa (o extramembranosa) encontrándola Germuth en el 31% de 41 pacientes con LED; el 69% restante muestran unas alteraciones en las que predomina el sistema subendotelial-mesangial como consecuencia de la deposición de inmunocomplejos tipo II.

Dado que tales complejos parecen acumularse primariamente en el mesangio y que secundariamente tiene lugar la afectación del asa capilar, se ha sugerido que el mesangio es un agente que actúa como un filtro para el riñón una vez saturado el cual es posible que los inmunocomplejos se depositen entonces en el espacio subendotelial y en la membrana basal. Por este motivo las lesiones producidas por inmunocomplejos tipo II se denominan "mesangiopáticas" que de acuerdo con el grado de afectación del asa capilar se clasifican en : 1ª) mesangiopáticas, 2ª) glomerulonefritis focal mesangiopática, 3ª) glomerulonefritis diseminada mesangiopática.

1ª) Lupus mesangiopático: Los glomerulos vistos superficialmente con el microscopio óptico tienen un aspecto casi normal resaltando únicamente una discreta proliferación de las células mesangiales. La inmunofluorescencia revela depósitos de inmunoglobulinas y de complemento en el mesangio de todos los glomérulos. El microscopio electrónico evidencia depósitos densos en el mesangio y discreta fusión de los podocitos.

2ª) Glomerulonefritis lúpica focal mesangiopática: Representa una fase más evolucionada en la que el microscopio óptico muestra una proliferación mesangial centrolobular de intensidad variable según los glomerulos. De la misma manera la afectación de las asas capilares es variable; mientras unas pueden parecer casi normales otras muestran un engrosamiento irregular y otras junto a áreas de glomerulitis focal con proliferación celular muestran necrosis capilar con semilunas epiteliales. La inmunofluorescencia revela depósitos de inmunoglobulinas y complemento que ocupando todo el mesangio de todos los glomérulos se extienden hacia la porción yuxtamesangial de las asas capilares llegando en ocasiones a rodear toda su circunferencia. El microscopio electrónico corrobora la ubicación mesangial y subendotelial de los depósitos.

3º) Glomerulonefritis lúpica mesangiopática diseminada:  
 Hay una notable variedad en la intensidad y tipo de lesiones. Unas muestran únicamente una proliferación mesangial, otras engrosamientos irregulares de la membrana basal con los "wire loops" y otras incluso una esclerosis total del flóculo. La inmunofluorescencia revela IgG y C3 y en menor cantidad IgA e IgM con una distribución desde estrictamente mesangial hasta la ocupación de toda la circunferencia del asa capilar e incluso en la capsula de Bowman. En las áreas mas lesionadas es posible evidenciar depósitos de fibrina. En algún paciente se ha hallado IgG en la membrana basal y núcleo de las células tubulares. El microscopio electrónico vuelve a confirmar la distribución de los depósitos en el sistema mesangio-subendotelial siendo su caracter masivo patoneumónico del LED. Sólo en excepcionales ocasiones se han hallado asociados a estos depósitos subendoteliales otros subepiteliales.

Parece que mientras los complejos que se acumulan en la región subendotelial tienen una capacidad limitada para atravesar la membrana basal (como evidencia la ausencia de depósitos subepiteliales) los complejos capaces de atravesar la membrana basal o mejor aún, penetrar en ella, son los responsables de las lesiones localizadas de proliferación, necrosis e inflamación.

Los depósitos estrictamente subendoteliales aun en cantidades notables producen escasas lesiones en la membrana basal. Así, en la glomerulonefritis del lupus mesangiopático hay una notable disparidad entre los escasos signos de nefropatía y la abundancia de depósitos. Sin embargo tales depósitos pueden conducir a una alteración funcional del flóculo glomerular por la expansión de la hiperplasia mesangial hacia la luz capilar, dando lugar a : 1º) una compresión directa de la luz capilar, 2º) extensión de la matriz y células mesangiales a lo largo de la membrana basal, entre los depósitos subendoteliales y el endo-

telio. Cualquiera de los dos factores puede inhibir la filtración glomerular. (22,29,32,38,48,61,65)

Inmunopatogénesis de la glomerulonefritis lúpica mesangiopática.

El origen inmunológico de la nefritis lúpica ha venido sustentado por la demostración de inmunoglobulinas y complemento en los depósitos glomerulares así como por la disminución del complemento sérico. La demostración simultánea de títulos altos de anticuerpos antinucleares apoya la hipótesis de que los complejos anticuerpo-antígeno nuclear son los responsables de la nefropatía.

Aunque en el suero de los pacientes con LED hay gran cantidad de anticuerpos contra antígenos no nucleares parece que precisamente son los anticuerpos que reaccionan con el DNA nativo (NDNA) los causantes de los complejos nefrotóxicos. Junto a la comprobación de que en los brotes de nefropatía lúpica hay complejos circulantes que contienen DNA se ha podido liberar de los glomérulos afectados anticuerpos anti-DNA que dejan al descubierto antígeno NDNA detectable por inmunofluorescencia. Resultados análogos se obtienen con los ratones NZB.

La localización primaria de los complejos en el sistema mesangio-subendotelial de manera similar a la de los complejos de tamaño intermedio de la enfermedad del suero experimental sugiere que los inmunocomplejos son del tipo II. Los complejos circulantes Ac-DNA deberían ser de gran tamaño ya que las moléculas de DNA que se detectan en el suero de pacientes con LED tienen un peso molecular de por lo menos un millón. Los complejos se formarían en exceso de anticuerpo por lo que se esperarían grandes complejos del tipo III y precisamente no patógenos. Sin embargo tal como demuestra Germuth los anticuerpos anti-DNA de estos pacientes tienen una baja afinidad

para el DNA, se comprende entonces el tamaño intermedio de los complejos aún en exceso de anticuerpos así como la localización de los complejos tipo II.

Las diferentes lesiones presentadas en los tres tipos del Lupus mesangiopático corresponden a diferencias en la velocidad de eliminación de los antígenos y en la duración de los inmunocomplejos circulantes. Hasta que el mesangio no estuviere saturado de complejos estos no se extenderían ni dañarían a las asas capilares, en cierto modo el mesangio es el filtro que protege a las asas capilares de los depósitos nocivos. Parece ser que si bien la glomerulonefritis lúpica diseminada pasa por la fase mesangiopática, raramente la glomerulonefritis lúpica mesangiopática pasa bruscamente a la forma fulminante diseminada.

Se ha observado que factores distintos a la naturaleza de los anticuerpos o de los antígenos pueden tener influencia en el tipo de inmunocomplejos. Hay estudios que sugieren una relación entre una menor incidencia de lesiones renales y la aparición de factor reumatoide circulante; esta aparente protección del factor reumatoide podría deberse a su combinación con el anticuerpo que forma parte del inmunocomplejo circulante convirtiéndolo en un complejo grande insoluble del tipo III que no se deposita ni provoca lesiones en el glomérulo. Debe mencionarse también que según evidencian datos experimentales de la enfermedad del suero la inmunosupresión parcial puede alterar la proporción relativa de anticuerpos respecto a los antígenos y con ello variar el tipo de inmunocomplejos circulantes. Así pues, puede suponerse que en pacientes con LED y títulos altos de anticuerpos anti-nucleares una inmunosupresión incompleta que disminuya pero que no provoque una abolición completa del nivel de anticuerpos, puede dar lugar a inmunocomplejos pequeños ocasionantes de lesiones renales.



### Sistemas de inmunocomplejos

1º) Sistema NDNA-antiNDNA: Los anticuerpos contra el DNA nativo (NDNA) a títulos significativos son prácticamente patogneumónicos del LED, mientras que los anticuerpos contra otro tipo de antígeno nuclear pueden presentarse también en otras enfermedades. Una evidencia indirecta de la patogenia inmunológica lo demuestra la relación inversa entre el nivel de complemento sérico y el título de anticuerpos anti-NDNA, cuanto menor es el nivel de complemento sérico mayor es el título de anticuerpos anti-NDNA; incluso en fase de brote se han podido determinar en pacientes con LED con o sin nefropatía, antígeno NDNA circulantes, en caso de haber nefropatía estos antígenos se revelan en los glomérulos por medio de anticuerpos anti-NDNA marcados con fluoresceína y después de haber eliminado los anticuerpos naturales. La eliminación de los anticuerpos naturales antiNDNA del glomérulo lúpico se efectúa con tampón de glicina 0'2M a un pH de 2'8 ó bien con desoxirribonucleasa.

2º) Sistema SDNA-antiSDNA: Aunque los anticuerpos contra el DNA de cadena sencilla (SDNA) están presentes en una amplia variedad de enfermedades la mayor incidencia tiene lugar en el LED. Al igual que con lo demostrado con el sistema NDNA se pueden evidenciar también antígenos y anticuerpos específicos SDNA circulantes; sin embargo la correlación inversa de su título con el nivel de complemento sérico no es tan evidente, aunque igualmente se demuestra su presencia en los glomérulos afectados.

3º) Detección de inmunocomplejos con el Clq: El componente Clq del complemento tiene la propiedad de precipitar los inmunocomplejos solubles; con este método se ha detectado en cerca del 75% de sueros de pacientes con LED e hipocomplementemia dos tipos de precipitados, uno de bajo peso molecular y otro de alto peso molecular, los cuales no aparecían en el suero de pacientes sin actividad lúpica.

La naturaleza exacta de estos complejos es desconocida hasta el momento. Diversas sustancias distintas de los complejos con gammaglobulina pueden reaccionar con el Clq en gel difusión, estas sustancias incluyen polianiones biológicos como el NDNA, SDNA, polirribonucleótidos de cadena doble y sencilla, heparina y endotoxina polisacárida; sin embargo estas sustancias pueden ser diferenciadas de las gammaglobulinas por su persistencia después de la reducción y alquilación, tratamiento que destruye la precipitabilidad del complejo gammaglobulina con el Clq. El compuesto de alto peso molecular contiene principalmente alfa-Gglobulinas y un material no identificado que podría representar el antígeno del inmunocomplejo.

Los complejos de bajo peso molecular están también incompletamente caracterizados y también contienen alfa-Gglobulinas y algún material resistente a la reducción y alquilación.

El sistema gammaglobulina-anti-gammaglobulina: La correlación entre la presencia de precipitados de crioglobulinas en el suero y la actividad lúpica acompañada de hipocomplementemia ha sido ya señalado por Christian y cols.. Agnello, Winchester y Kunkel asociaron estas crioglobulinas a los compuestos de alto peso molecular por precipitación con el Clq, estos precipitados contienen un complejo antígeno-anticuerpo desconocido que reacciona con una IgM con acción de anti-gammaglobulina y también con el Clq. El complejo de gran tamaño así formado tiene gran importancia puesto que en dichos pacientes es en los que la hipocomplementemia y el proceso nefrítico es más intenso.

La crioglobulinemia es una manifestación "in vitro" de los complejos circulantes que "in vivo" se depositan en el glomérulo; ello comprobado por la demostración de que los mismos anticuerpos IgM-antiglobulina se encuentran en la circulación y en el glomérulo, en los pacientes con títulos altos de crioglobulinas se encuentra también factor reumatoide en los glo-

mérulos.

En contraste, en los pacientes que presentan el material reaccionante con el Clq de bajo peso molecular y con ello bajos títulos de crioglobulinas, aun cuando presenten notable hipocomplementemia, la nefritis es menos severa y los depósitos de IgM menos patentes en el glomérulo, el C3 y la IgG se encuentran confinados en el mesangio.

Así pues, la IgM y el factor reumatoide pueden encontrarse normalmente en los glomérulos de la nefritis lúpica formando parte de complejos 19S, no se encuentran en cambio cuando los complejos son 7S. Esta observación que pone de manifiesto la dependencia de desarrollo de la nefritis con el tamaño del material reaccionante con el Clq es superponible a las observaciones de Cochrane y Hawkins hechas en la enfermedad del suero de conejos en los que no evidencian lesiones glomerulares cuando los complejos formados son del tipo 7S y aún cuando haya una depresión del complemento sérico, en contraste los que forman complejos 19S desarrollan franca nefritis con depósitos glomerulares.

#### La hipocomplementemia en el LED

Varios son los argumentos que apoyan la vía clásica de activación del complemento en el LED.

El primero de ello lo constituye el hecho de que en contraste con otras nefropatías la disminución del nivel del complemento sérico incluye todos sus componentes desde C1 a C9. Con la terapéutica esteroidea e inmunosupresora se asiste a una pronta normalización del complemento sérico aun cuando en algunos pacientes el C4 desciende más lentamente.

Otro argumento en favor de la vía clásica de activación del complemento lo constituye toda la serie de observaciones vistas respecto a los componentes que reaccionan con el Clq.

Sin embargo hay dos puntos que sugieren que también es posi-

ble en el LED la activación del complemento por la vía alternativa. Uno es que en el LED la hipocomplementemia se acompaña de disminución de los niveles de proactivador C3 que no es en absoluto explicable por la pérdida urinaria. El segundo punto lo constituye la observación de que la incubación de un suero lúpico con un crioprecipitado reaccionante con el complemento junto con un suero normal a 37°, da lugar en 30 minutos a la desviación del arco producido por el antisuero monoespecífico desde el emplazamiento beta del proactivador C3 hasta una movilidad gamma correspondiente al activador C3.

Estas observaciones sugieren que los complejos circulantes pueden activar simultáneamente el complemento tanto por la vía clásica como por la vía alternativa y que esta activación puede tener lugar en la misma circulación; tampoco puede descartarse la posibilidad de la activación por los complejos depositados en la pared de los capilares glomerulares en contacto con el plasma circulante.

#### Etiología:

La etiología del LED ha estado sujeta a múltiples especulaciones, sin embargo en la actualidad hay datos suficientes para suponer una etiología viral; la enfermedad lúpica de los ratones NZB inducida por el virus de la leucemia de Gross se parece mucho al LED humano. Los anticuerpos contra el RNA de cadena doble, que es el más parecido a antígenos virales que a autoantígenos, también sugieren la teoría viral. Por último, se han observado grupos de micro-túbulos citoplásmicos parecidos al nucleocapside de ciertos virus en las células endoteliales del glomérulo o de otros órganos de pacientes con LED.

Ciertas drogas como la hidralacina, procainamida e hidantoinas pueden dar lugar a reacciones de hipersensibilidad que abocan a una sintomatología similar al LED. Estudios recientes mues-

tran que los pacientes con LED inducido por hidralacina muestran no sólo anticuerpos anti-nucleares sino tambien anticuerpos que reaccionan con la hidralacina, esto hace suponer que este sindrome es una hipersensibilidad a la droga modificada por la intercu- rrencia de anticuerpos antinucleares aparecidos por una reaccion cruzada. (2,3,11,24,27,56,76)

### GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPATICA (FOCAL)

La glomerulopatía que vamos a considerar a continuación presenta unas lesiones parecidas a las causadas por la localización primaria en el sistema subendotelial mesangial de inmunocomplejos tipo II, las lesiones pasan de mínimas de mínimas proliferaciones locales y focales a intensas proliferaciones epiteliales con formación de semilunas y necrosis.

Ya desde las definiciones de Heptinstall la nefritis focal ha sido identificada como una lesión precoz en las enfermedades glomerulares de etiología diversa que incluyen nefritis lúpica, púrpura de Schonlein-Henoch, hematuria benigna recurrente y síndrome de Goodpasture. Los pacientes afectados de la nefropatía que vamos a estudiar a continuación presentan una enfermedad en la que el proceso puede o bien autolimitarse o bien progresar; cuando se examinan biopsias seriadas se observa que las lesiones en sus últimos estadios resultan de la acumulación de múltiples procesos agudos de glomerulonefritis mesangiopática focal. Veamos a continuación dos ejemplos de nefritis focal:

#### Glomerulonefritis mesangiopática asociada al síndrome de Schonlein-Henoch:

Esta enfermedad se halla precedida en más de la mitad de los casos por una infección no estreptocócica de las vías respiratorias altas, en casos raros se ha podido demostrar asociada a alergias alimentarias, reacción por drogas, picaduras de insecto e incluso recientemente se ha relacionado con la vacunación anti-varicélica.

Se presentan lesiones de vasculitis difusa en la piel, intestinos, articulaciones y también en las arterias interlobulares y aferentes del riñón; la lesión glomerular es una nefritis focal que ocurre aproximadamente en la mitad de los casos. Aunque se ha podido observar la progresión hacia la forma difusa por lo general el pronóstico es bueno.

La biopsia cutáneas de las lesiones que aparecen en dicha enfermedad muestran una vasculitis de las pequeñas arterias con una frecuente trombosis capilar. Esta imagen histológica se parece a la reacción de Arthus mediada por inmunocomplejos. Sin embargo el nivel del complemento durante la fase activa es invariablemente normal y los estudios por inmunofluorescencia no revelan depósitos de inmunoglobulinas o complemento en los vasos. Miescher describe una reacción de hipersensibilidad a la inyección subcutánea de filtrados de varias bacterias en los pacientes con púrpura de Schonlein-Henoch que por supuesto no se encuentra en los sujetos normales. Esta reactividad ha sido transferida a individuos normales por preparaciones de leucocitos pero no con el suero de dichos pacientes.

Se han estudiado varios estadios lesionales:

a) Mesangiopatía en la que se observa un discreto aumento del número de células mesangiales así como algún leucocito. El reconocimiento de la lesión se obtiene por la inmunofluorescencia que evidencia depósitos de IgG, IgA y C'3 en el mesangio y segmentos contiguos de las asas capilares. El microscopio electrónico confirma los depósitos mesangiales y yuxtamesangiales junto a fusión de los podocitos en la vecindad de los depósitos.

b) GLOMERULONEFRITIS FOCAL MESANGIOPÁTICA: Además de la proliferación mesangial se observa glomerulitis local y mucho más raramente focos de necrosis. La inmunofluorescencia muestra una deposición de C'3, IgG y IgA en todas las regiones mesangiales así como depósitos en los capilares de algunos glomérulos. El microscopio electrónico confirma los depósitos mesangiales, subendoteliales y fusión de los podocitos.

c) GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPÁTICA DISEMINADA: Estos pacientes se presentan después de múltiples episodios hematóricos a partir de los cuales desarrollan ya un síndrome nefrótico ya una insuficiencia renal progresiva. Las lesiones varían en intensidad

de un glomérulo a otro presentando proliferaciones mesangiales, locales, necrosis, semilunas epiteliales y sinequias flóculo-capsulares; a veces estas lesiones pueden abarcar la totalidad de un glomérulo dando lugar al final a una franca esclerosis. La inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales y en el asa capilar según el grado lesional, en los glomérulos más esclerosados los depósitos forman grandes masas amorfas. El microscopio electrónico aporta una evidente localización de los depósitos en el mesangio y espacio subendotelial. Se observa además la "interposición" del mesangio entre la membrana basal y el endotelio.

Glomerulonefritis mesangiopática asociada a las hematurias recurrentes benignas.

Los pacientes con hematurias recurrentes benignas, descartadas las causas urológicas, presentan un cuadro histológico similar, el de una nefritis focal. Se ha demostrado la naturaleza no estreptocócica de la infección de las vías respiratorias altas que a veces precede a la hematuria. Los niveles del complemento son normales y el curso de la enfermedad benigno a pesar de la recurrencia de las hematurias. Diversos autores encuentran una nefritis focal en cerca del 50% de dichos pacientes mientras que en el resto de los pacientes la imagen histológica es normal. Tanto la inmunofluorescencia como el microscopio electrónico confirman la naturaleza mesangiopática de la nefropatía.

En 1968, Berger, estudiando por inmunofluorescencia 300 biopsias renales, encuentra que en 55 había unos claros depósitos mesangiocapilares de IgG, IgA, C'3 y fibrinógeno, de ellas unas fueron diagnosticadas de nefritis focal mientras que otras se consideraban normales con el microscopio óptico. El microscopio electrónico confirmó en todas ellas la localización mesangial y subendotelial de los depósitos. La historia de todos estos pacientes era la de Hematurias Benignas Recurrentes. En ausencia



del estudio por inmunofluorescencia el diagnóstico de la enfermedad de Berger es imposible de efectuar.

Datos en favor de una patogenia inmunológica de la enfermedad de Berger lo constituye el hecho de la reproducción de la enfermedad de Berger a un riñón trasplantado. La semejanza entre la púrpura de Schonlein-Henoch y la enfermedad de Berger hacen suponer una etiología común.

Sin embargo hay varios datos contradictorios respecto a la patogenia inmunológica, tales como el corto espacio de tiempo que media entre el episodio infeccioso y las hematurias, los niveles normales de complemento sérico y el tipo de inmunoglobulina, IgA, que se encuentra en el mesangio, que hasta hace poco se consideraba que no podía activar al complemento pero que en la actualidad se ha demostrado que lo puede activar a través de la vía alternativa.

Estudios de Morel-Maroger en los que separa las glomerulonefritis con y sin IgA, todas ellas focales, ponen de manifiesto que mientras la presencia de IgA suele descartar una enfermedad sistémica y se asocia a una clínica de proteinuria persistente con microhematuria y episodios de hematuria macroscópica, la ausencia de IgA se suele relacionar con una clínica de proteinuria asintomática con o sin microhematuria y muy raramente con hematuria macroscópica. (6,9,15,22,29,35,47,48,60,70)

INMUNOFLORESCENCIA DE LAS LESIONESFOCALES GLOMERULARES

	IgA	IgG	IgM	C3	Fibrinógeno
G. N. Proliferativa Focal Idiopática (arterias necróticas y depósitos fibrinoides en el mesangio)	+++ difusa mesangial	+	-	+	+
G. N. Focal Esclerosante (con o sin síndrome nefrótico)	-	-	+	+	-
Púrpura de Henoch-Schönlein	++ difusa mesangial y parietal	++ difusa mesangial y parietal	-	++ difusa mesangial y parietal	++ difusa mesangial y parietal
Lupus Eritematoso Sistémico	-	++ difusa mesangial y parietal	-	+	-
Poliarteritis nodosa	-	-	-	-	++ focal en glo- merulos y al- gunos vasos
Síndrome de Goodpasture	-	+++ lineal parietal y difuso	-	+	-

### GLOMERULONEFRITIS FOCAL ESCLEROSANTE (HIALINOSIS SEGMENTARIA Y FOCAL)

Esta nefropatía de reciente descripción puede presentarse clínicamente como un síndrome nefrótico, especialmente en individuos jóvenes, que se complica progresivamente con hipertensión e insuficiencia renal. Las lesiones glomerulares consisten en un colapso y esclerosis no proliferativa de los capilares con una distribución segmentaria y focal, son evidentes células espumosas endocapilares, focalmente junto a un exudado hialino conteniendo vacuolas claras (depósitos grasos) pueden haber sinequias capsulares y ocasionalmente depósitos endomembranosos, donde mayor proporción de glomerulos afectados hay es en la región yuxtamedular.

Los resultados de la inmunofluorescencia son bastante discordantes según los autores, así mientras unos encuentran IgA, IgG, IgM y C'3 en distribución segmentaria y focal y menos frecuente con caracter difuso, otros autores no hallan fijación alguna y de hallarla se trata de IgM y de C'3, de C'3 sólo, o de fibrinógeno e IgG.

La relación entre la hialinosis segmentaria y focal y el síndrome nefrótico con lesiones mínimas es desconocida. Los estudios inmunopatológicos revelan pocas diferencias entre las dos nefropatías excepto en las áreas de esclerosis focal en las cuales a menudo se encuentran depósitos de inmunoglobulinas. Se desconoce si los dos síndromes representan dos enfermedades distintas o si se trata de expresiones distintas de un mismo mecanismo patogénico. La más importante diferencia biológica reside en que mientras el síndrome nefrótico con lesiones mínimas es cortico-sensible, la hialinosis segmentaria y focal es cortico-resistente. Se ha descrito la reaparición de la nefropatía en riñones trasplantados a pacientes afectos primariamente de dicha enfermedad. Es interesante la observación de Michael y cols. en la que

cuatro síndromes nefróticos calificados como con lesiones mínimas y cortico-resistentes desarrollaron con el tiempo una hialinosis segmentaria y focal; es por ello que es imprescindible el estudio de los glomerulos yuxtamedulares en todo síndrome nefrótico calificado de "lesiones mínimas" y especialmente si es cortico-resistente. (35,59,60,62)

### SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO ( O CON LESIONES MINIMAS )

Esta enfermedad esta caracterizada por un sindrome nefrótico de origen idiopático que se presenta sobre todo en los niños y adultos jóvenes que responde satisfactoriamente a la cortico-terapia. Con el microscopio óptico no se evidencian lesiones glomerulares significativas o como máximo un mínimo aumento del número de núcleos mesangiales o de la matriz mesangial, lo cual sin embargo no es suficiente para hablar de proliferación o de esclerosis mesangial. De ahí la denominación de glomerulopatía con "lesiones mínimas", "negativa" a la "luz" o a la "microscopia óptica". La inmunofluorescencia de los glomerulos normalmente es negativa. La lesión característica es observada con el microscopio electrónico como una fusión de los podocitos de las células epiteliales.

La etiología precisa del sindrome nefrótico idiopático es desconocida. La discusión de si los mecanismos inmunológicos juegan algún papel proviene de la relación encontrada entre dicho sindrome nefrótico y ciertos fenómenos que implican un mecanismo inmunológico tales como la asociación con infecciones de las vias respiratorias altas, picaduras de abeja, fiebre de heno, hipersensibilidad al polen, etc.. Apoya esta hipótesis la observación de Gerber y Paronetto de IgE en glomerulos de pacientes con sindrome nefrótico con lesiones mínimas el cual se reactivaba estacionalmente en relación con la época del polen y coincidiendo con una elevación de la IgE sérica.

En algunos pacientes con sindrome nefrótico con lesiones mínimas y de curso recidivante se ha descrito una disminución global del complemento sérico. Sin embargo estas observaciones deben valorarse con precaución a causa de los cambios bioquímicos asociados al estado nefrótico. Numerosos estudios han demostrado valores normales de beta-1C/beta-1A así como de C<sup>4</sup>. Lewis describe un descenso del Clq en una tercera parte de pa-

cientes con esta enfermedad; este hecho puede estar más en relación con un efecto metabólico del síndrome nefrótico que con un proceso inmunológico.

Ngu demuestra un aumento significativo del título de inmunoconglutininas (auto-anticuerpos contra determinantes antigénicos del C3 y C4) durante los episodios de síndrome nefrótico con lesiones mínimas aun cuando la actividad del complemento sérico y el beta-1C eran normales. El significado exacto de esta observación es desconocido aunque también se ha observado una elevación del título de inmunoconglutininas en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica y en infecciones virales en los que sí que es evidente una participación inmunológica.

Los valores de beta-1C y de properdina son normales o discretamente elevados, mientras que los niveles de C3PA están significativamente disminuidos. Los niveles de C3PA pueden ser secundarios a una pérdida urinaria ya que su peso molecular es de 80.000; además la inmunofluorescencia con antisuero anti C3PA no revela fijación glomerular y sí en cambio en los túbulos. Parece pues que el descenso del C3PA en el síndrome nefrótico con lesiones mínimas no tiene el mismo significado que los descensos de beta-1C en otras nefropatías en las que sí se demuestra que no hay pérdida urinaria.

Aún cuando la mayoría de autores coinciden en afirmar que no encuentran depósitos de inmunoglobulinas ni complemento en los glomerulos de pacientes con síndrome nefrótico con lesiones mínimas, Habib y Kleinknecht encuentran IgM en áreas de esclerosis focal; surge entonces la comparación y posible relación con la hialinosis focal y segmentaria.

Aunque la presencia de depósito axiales y mesangiales de IgM y de C3 en algunos glomerulos no encuentra explicación satisfactoria hay varios hechos comparativos de indudable interés.

Uno es la aparición de depósitos mesangiales tardíamente en el curso de pacientes con síndrome nefrótico congénito mientras que dichos depósitos no se detectaban en la biopsia efectuada precozmente después del nacimiento. Un fenómeno similar se ha encontrado en el síndrome nefrótico aminonucleósido de las ratas en el que se sabe que no interviene ningún mecanismo inmunológico. Mauer ha demostrado que en animales con proteinuria la captación mesangial de un agregado de IgG ( $I^{125}$ ) inyectado intravenosamente es de cinco a diez veces mayor. La razón para este mayor atrapamiento es desconocida aunque parece existir una relación entre la función mesangial y la filtración en la superficie del capilar.

La ausencia en los capilares glomerulares de depósitos densos con el microscopio electrónico hace muy improbable que un mecanismo por complejos antígeno-anticuerpo o por anticuerpos anti-membrana basal sea el responsable del síndrome nefrótico idiopático. Se ha podido observar sin embargo un síndrome nefrótico asociado a la enfermedad de Hodgkin en el cual al revés de lo que sucede con otros síndromes nefróticos asociados a otras neoplasias no se demuestran complejos antígenos-anticuerpos y tanto por microscopía óptica como por inmunofluorescencia como por microscopía electrónica no se halla diferencia con el síndrome nefrótico con lesiones mínimas. (15,25,35,59,60,62)

### CRIOGLOBULINEMIA

Se encuentran crioglobulinas (proteínas que precipitan a 4°) asociadas a varias enfermedades renales que incluyen LED, glomerulonefritis post-estreptocócica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis de los ratones NZB y la nefritis experimental de la enfermedad del suero. Estas observaciones estimularon la investigación de su posible papel patogénico en las enfermedades renales. Franklin y Meltzer describen un grupo de pacientes con una crioglobulina mezcla de IgG y de IgM con actividad de factor reumatoide que acompañaban a un síndrome constituido por púrpura, artralgias, astenia, vasculitis y descenso del complemento sérico; algunos de dichos pacientes desarrollaron una glomerulonefritis rápidamente progresiva con depósitos granulares de IgG y de IgM en la membrana basal glomerular. La analogía con la enfermedad del suero experimental hace considerar a las crioglobulinas como inmuno complejos solubles, hecho éste apoyado por las siguientes observaciones: En un paciente sin nefropatía se ha encontrado que el componente IgG de la mezcla crioglobulínica no contenía ácido siálico y se hallaba unida a la fracción IgM, la cual a su vez tenía actividad de anticuerpo contra la IgG alterada (sin ácido siálico). En algunas mezclas de crioglobulinas se ha encontrado como componente DNA desnaturizado, complejos estos similares a los encontrados en el LED. Aunque estos estudios sugieren que las crioglobulinas representan complejos solubles antígeno-anticuerpo, no se ha hallado actividad crioglobulínica en los eluidos glomerulares y sí en cambio actividad de factor reumatoide en los depósitos glomerulares de IgM. Se han descrito mezclas de crioglobulinas con actividad de factor reumatoide en nefritis asociadas a algunas infecciones virales.

En la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica y en la rápidamente progresiva se ha encontrado una alta incidencia de



crioglobulinas compuestas en parte por IgG y C3 que se relacionan claramente con la actividad de la enfermedad. La porción IgG de este complejo también carece de ácido siálico. Se ha observado que muestras aisladas de estos complejos son capaces de fijar complemento y de localizarse en el glomérulo con la producción de proteinuria y hematuria.

La asociación de crioglobulinas con las glomerulonefritis humanas hace muy posible que estos complejos jueguen un papel en la patogenia de las nefritis humanas. Adams y cols. en un estudio de 139 pacientes con glomerulonefritis primitiva encuentran crioglobulinas en 28 pacientes frente a ninguno en un lote de individuos normales. Se observó a su vez una estrecha relación entre las crioglobulinas y la presencia de importante proliferación celular, o sea en la glomerulonefritis proliferativa endocapilar exudativa y en la glomerulonefritis extracapilar. Se encontraron raramente crioglobulinas en la glomerulonefritis extramembranasas, membrano-proliferativas, focales y glomerulonefritis avanzadas; no se encontraron crioglobulinas en el síndrome nefrótico con lesiones mínimas y en la hialinosis segmentaria y focal en las que no hay proliferación celular alguna. (1,22,34,48)

## ASOCIACION DE LESIONES VASCULARES SISTEMICAS CON GLOMERULO- NEFRITIS

Aunque el glomerulo es el lugar más frecuente de deposición de inmunocomplejos circulantes, estos tambien pueden depositarse en los capilares, arterias y tejido conjuntivo con ellos relacionados. Tanto experimentalmente como en el hombre las lesiones vasculares pueden presentarse sin afectación simultánea del glomerulo.

### DEPOSITO DE INMUNOCOMPLEJOS VASCULARES EN ANIMALES

Enfermedad del suero aguda: Una única inyección de 0.5 gr. de BSA produce altos niveles de inmunocomplejos BSA-IgG del tipo I capaces de provocar invariablemente una arteritis necrotizante y una glomerulonefritis transmembranosa. Cuando los complejos formados son del tipo II y constituidos por complejos BSA-IgM se desarrolla una glomerulonefritis focal mesangiocapilar y a veces tambien lesiones arteriales. Las lesiones vasculares características se encuentran en las arterias de tamaño mediano y más frecuentemente cerca de las bifurcaciones; estas alteraciones pueden abarcar la totalidad o un segmento de la circunferencia vascular y consisten en una hiperplasia endotelial, rotura de la elástica interna, necrosis de la media e infiltración de la media por proteínas plasmáticas y polinucleares que abarca tambien a la adventicia y tejido conectivo subyacente. A veces la zona más afectada se halla entre la media y la adventicia sugiriendo una afectación de los "vasa vasorum". Estas lesiones por lo general no son ni amplias ni progresivas dado el corto tiempo que los inmunocomplejos se hallan en la circulación. En orden de frecuencia la afectación de los vasos es la siguiente: coronarios, mesentéricos, esplénicos, pancreáticos, gástricos, y arterias renales mayores.

Mientras en el fenómeno de Arthus la inmunofluorescencia revela los inmunocomplejos en la pared vascular, en la enfermedad

del suero aguda ha sido muy difícil demostrarlos y de hallarlos son gruesos y escasos. Dado que la respuesta inflamatoria puede ser la responsable de la localización del anticuerpo, antígeno y C3, la inmunofluorescencia no puede ser utilizada para demostrar que las lesiones fueron iniciadas por el depósito de inmunocomplejos. En las lesiones vasculares el papel de los inmunocomplejos se ha sugerido más que probado dada la relación simultánea con los fenómenos inmunológicos glomerulares de sí probado origen inmunológico.

Enfermedad del suero crónica: En contraste con la invariable y simultánea afectación vascular y glomerular de la enfermedad del suero aguda, en la crónica la afectación glomerular no va acompañada de lesiones vasculares. Esta disociación se ha atribuido a los bajos niveles de inmunocomplejos circulantes; incrementando sus niveles por la inyección repetida de altas dosis de antígeno se puede conseguir una arteritis difusa semejante a la de la enfermedad del suero aguda, asociándose además lesiones de glomerulonefritis que por inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales que sugieren inmunocomplejos tipo II.

En enfermedades renales espontáneas en animales tales como la de los ratones NZB/NZW, coriomeningitis linfocitaria de los ratones y la enfermedad de los visones aleutianos se presenta una arteritis necrotizante asociada a una glomerulonefritis mesangiocítica; la presencia de arteritis en estos animales posiblemente refleja un alto nivel de inmunocomplejos circulantes.

#### DEPOSITOS VASCULARES DE INMUNOCOMPLEJOS EN ENFERMEDADES HUMANAS

Por comparación con las lesiones vasculares experimentales en animales podemos suponer que las lesiones vasculares se presentan en el hombre si hay un título suficientemente alto de inmunocomplejos tanto del tipo I como del tipo II. Con niveles al-

tos de complejos tipo I a la vasculitis se asocia una glomerulonefritis transmembranosa, por el contrario si los complejos en alta concentración son del tipo II se asocia una glomerulonefritis mesangiopática. Así pues, mientras la distribución glomerular del complejo indica el tipo de inmunocomplejos la afectación vascular sugerirá unos altos niveles circulantes.

Síndrome de Schönlein-Henoch Las lesiones vasculares se asocian generalmente a una glomerulonefritis mesangiopática. Dichas lesiones vasculares son las responsables del síndrome cutáneo y gastrointestinal siendo indistinguibles de la arteritis necrotizante de la enfermedad del suero en conejos. La inmunofluorescencia del glomerulo revela IgG y C3 con una distribución mesangial y capilar; sin embargo su demostración en los vasos es equívoca a consecuencia de la exudación plasmática. Por comparación con los modelos experimentales se puede suponer entonces que el síndrome de Schönlein-Henoch es la consecuencia de altos niveles de inmunocomplejos tipo II durante un corto espacio de tiempo.

Poliarteritis nodosa microscópica (angitis alérgica): Esta enfermedad se distingue de la forma clásica por la afectación de vasos de mediano y pequeño calibre así como por la afectación glomerular casi constante. Las lesiones también son parecidas a las de la enfermedad del suero. La lesión glomerular raramente es la de una glomerulonefritis transmembranosa rápidamente progresiva, siendo en cambio común una glomerulonefritis mesangiopática necrotizante. Precisamente cuando esta enfermedad sigue un curso hacia la cronicidad la imagen es más bien focal que difusa. Dado el gran componente inflamatorio la inmunofluorescencia revela en las lesiones los componentes normales del plasma; por ello tiene poco valor como base para asegurar una patogenia inmunológica. Tal patogenia sin embargo se sustenta por el papel que juegan en esta enfermedad la hipersensibilidad a ciertas drogas con imágenes idénticas que hacen suponer un alto nivel de inmunocomplejos circulan-

tes tipo II.

Poliarteritis nodosa clásica: Esta enfermedad se distingue de la forma microscópica por la afectación de vasos de mayor calibre así como por la ausencia de lesiones glomerulares. Se sugiere un mecanismo inmunológico en su producción por la semejanza de sus lesiones con las de la forma microscópica, suponiéndose además que los inmunocomplejos tipo II serían fácilmente captados y metabolizados por el mesangio sin producción de lesión alguna.

Lupus Eritematoso:

Si bien las lesiones vasculares pueden encontrarse en la glomerulonefritis lúpica transmembranosa es mucho más frecuente que se asocie a la forma mesangiopática; a esto se debe que en ocasiones la clínica dominante sea la de una afectación vascular (miocardio, cerebro, extremidades, Raynaud, etc.) más que renal.

La lesión aguda está caracterizada por la presencia de un exudado plasmático en segmentos de la íntima y parte interna de la media en ausencia de una infiltración leucocitaria significativa. La membrana elástica interna puede o no estar interrumpida. Estas lesiones dan lugar a una progresiva esclerosis de la íntima que da por resultado una isquemia del territorio afecto. En dichos vasos la inmunofluorescencia revela fijación exclusiva de IgG y C3 que al parecer representan inmunocomplejos y no exudado inflamatorio que revelaría además albumina y fibrinógeno; estos últimos pueden encontrarse en las lesiones necrotizantes indicando su carácter inflamatorio.

La demostración en los eluidos vasculares de las lesiones lúpicas de antígenos nucleares hacen presumir que los complejos causantes sean los mismos que los que ocasionan las lesiones glomerulares. La exclusiva asociación de las lesiones vasculares a la glomerulonefritis mesangiopática sugiere la participación de inmunocomplejos tipo II; La afectación de la capa más interna de los vasos evidencia el poco poder de penetración

de dichos complejos.

### Artritis Reumatoide:

Existe una gran similitud clínica e inmunológica entre el LED y la artritis reumatoide. Esto hace suponer que los dos síndromes reflejan respuestas distintas frente a un mismo estímulo, la distinción fundamental de la artritis reumatoide lo constituye la afectación articular, los nódulos subcutáneos y la ausencia de lesiones glomerulares. Sin embargo hay varios fenómenos inmunológicos comunes en ambas afecciones, tales como los factores antinucleares (especialmente frente al DNA nativo) que aunque en menor cantidad también se encuentran en la artritis reumatoide. Estos pacientes tienen una mayor incidencia y un título mayor de anticuerpos contra determinantes antigénicos presentes en las moléculas de IgG (factor reumatoide). Los factores reumatoides pueden producir inmunocomplejos al reaccionar con la IgG circulante, o también alterar las propiedades de otros inmunocomplejos al combinarse con el componente IgG del inmunocomplejo. Se interpreta en este sentido el papel protector del factor reumatoide cuando se presenta en el LED; se supone que al unirse al inmunocomplejo se forma un complejo tipo III menos soluble y menos nocivo.

En contraste con la aparente ausencia de participación glomerular en la artritis reumatoide es frecuente la demostración de notables lesiones vasculares, hechos estos que se deberian a las especiales propiedades de los complejos circulantes.

Esclerodermia: Las similitudes clínicas (lesiones cutáneas, fenómeno de Raynaud) y biológicas (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares) entre la esclerodermia y el LED suponen para la primera una patogenia inmunológica. Sin embargo la inmunofluorescencia negativa y otras observaciones hacen difícil asegurar tal suposición. (22, 48)

## ENFERMEDADES RENALES HUMANAS POR ANTICUERPOS ANTI-MEMBRA- NA BASAL

### SINDROME DE GOODPASTURE

En 1967 Lerner y cols. demuestran que los depósitos lineares de IgG de los glomérulos de pacientes con síndrome de Goodpasture tienen "in vitro" una actividad anti-membrana basal y que al inyectarlos al mono-ardilla se reproduce la enfermedad renal vista en el hombre; sin embargo no se reproducen las lesiones pulmonares.

Queda claro entonces que la glomerulonefritis anti-membrana basal humana de pacientes que producen anticuerpos contra su propia membrana basal es similar a la glomerulonefritis anti-membrana basal experimental activa. Los anticuerpos se fijan rápidamente en la membrana basal glomerular y ha menudo no pueden ser detectados en el suero hasta que el paciente es nefrectomizado y mantenido con hemodialisis. El diagnóstico de glomerulonefritis anti-membrana basal se hace normalmente por la demostración de inmunoglobulinas en distribución lineal a lo largo del asa capilar. Sin embargo dado que a veces se ven finos depósitos granulares en las glomerulonefritis por inmunocomplejos que pueden simular un aspecto "falsamente lineal", es preciso una comprobación con el microscopio electrónico.

La combinación de glomerulonefritis anti-membrana basal con hemorragias pulmonares constituyen el denominado síndrome de Goodpasture. Dicha asociación se encuentra en pacientes con LED, poliarteritis nodosa microscópica y clásica, y en el síndrome de Schönlein-Henoch; aún cuando estas enfermedades causadas por inmunocomplejos son fáciles de distinguir tanto por inmunofluorescencia como por microscopio electrónico, es conveniente tenerlas presentes antes de juzgar las "grandes casuísticas" de síndrome

de Goodpasture en la literatura. Nunca se han evidenciado lesiones vasculares en el síndrome de Goodpasture.

Estudiando y comparando las propiedades de los eluidos de inmunoglobulinas a partir de riñones y pulmones de pacientes con síndrome de Goodpasture se ha visto que las inmunoglobulinas de ambas localizaciones tienen una actividad de anticuerpo frente a determinantes antigénicos muy similares; muestran "in vitro" una fijación lineal en pulmón y membrana basal glomerular tanto del hombre como del mono. Sin embargo "in vivo" los anticuerpos tanto del riñón como del pulmón se fijan en la membrana basal glomerular pero no en el pulmón, sin explicación alguna para esta discordancia. Los anticuerpos anti-membrana basal de algunos pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (sin participación pulmonar) presentan una especificidad algo distinta, tal como la falta de fijación "in vitro" en la membrana basal alveolar; sin embargo las lesiones glomerulares pueden ser indistinguibles del síndrome de Goodpasture.

La microscopía óptica de las lesiones glomerulares varía dependiendo del tiempo que media entre el inicio de la enfermedad y la obtención de la biopsia. El aspecto difiere del visto en las glomerulonefritis rápidamente progresivas producidas por inmunocomplejos, en que la severidad y edad de las lesiones varían ampliamente de un glomérulo a otro, sugiriendo que la lesión inicial era una glomerulonefritis focal. Las lesiones glomerulares muestran semilunas con distorsión del flóculo y progresivamente aparecen necrosis locales, depósitos de fibrina en el espacio de Bowman y proliferación exuberante de las células epiteliales con formación de células sincitiales y gigantes.

Los estudios por inmunofluorescencia muestran un depósito constante y lineal de IgG. En contraste el C3 no sigue un patrón lineal sino granular, de manera similar a lo que ocurre en la glomerulonefritis anti-membrana basal activa experimental; en cambio



en la glomerulonefritis anti-membrana basal pasiva el C3 presenta una distribución lineal. No se ha hallado ninguna explicación para esta discrepancia y se ha pensado que se podría deber a que el enlace del complemento con el sistema membrana basal-anticuerpo anti-membrana basal tendría lugar a través de un complejo circulante formado por el anticuerpo antimembrana basal y un antígeno exógeno o endógeno; el tamaño de este complejo así como las propiedades hemodinámicas del glomérulo serían la causa de esta distribución granular. Esta hipótesis también podría explicar la rotura de la membrana basal que se observa por microscopía electrónica en dichos pacientes.

El examen por inmunofluorescencia del pulmón revela depósitos lineales interrumpidos de IgG y C3. Sin embargo a causa de las hemorragias pulmonares se puede obtener un aspecto inmunofluorescente similar con casi todas las proteínas plasmáticas.

#### DISCUSION:

El diagnóstico basado en la detección de anticuerpos unidos a la membrana basal glomerular debería ser confirmado por estudios de los eluidos renales o por la detección de anticuerpos circulantes para descartar así los depósitos lineales "inespecíficos" que a menudo se presentan en las autopsias y en los riñones perfundidos en los cuales se presenta una afinidad no inmunológica y no poco frecuente entre la IgG y la membrana basal glomerular. Este sería el caso del LED y de la diabetes, presentando incluso esta última fijación lineal en la capsula de Bowman y membrana basal tubular.

Usando el criterio de depósitos lineales de inmunoglobulinas y de C3, Dixon reconoce este patrón en todos los casos de síndrome de Goodpasture, en menos de la mitad de las glomerulonefritis subagudas de los adultos, en una pequeña proporción de glomerulonefritis membranosa de los niños y en algunas pocas glomerulonefritis agudas post-estreptocócicas, nefrosis de la malaria y nefritis lúpica.

El mecanismo y mediadores de las lesiones no han sido bien definidos en el hombre. La activación del complemento y la participación de los polinucleares tiene lugar en el 75% de los casos. La aparente ausencia de activación del complemento en el resto de los casos, como lo sugiere la normocomplementemia sérica y la no detección de C3 por inmunofluorescencia en el glomerulo, hace pensar que la injuria en estos casos tiene lugar de una manera similar a la de las aves y ciertos mamíferos en los que las lesiones se producen sin activación del complemento ni participación de los polimorfonucleares.

Mientras los anticuerpos antimembrana-basal glomerular han evidenciado suficientemente su papel en las glomerulonefritis, la causa de su aparición es todavía oscura. Los factores ambientales podrian ser importantes de varias maneras: a) antígenos tales como el virus de la influenza A2 podrian inducir anticuerpos con reacción cruzada frente a la membrana basal glomerular, b) es posible tambien que factores ambientales jueguen un papel por una via no inmunologica, así por ejemplo, estímulos nocivos infecciosos o químicos (disolventes hidrocarbonados) podrian alterar la estructura anatómica del pulmón y descubrir antígenos de la membrana basal que normalmente estarían aislados de la circulación, con ellos sería posible que anticuerpos anti membrana basal producidos por algún acontecimiento no relacionado reaccionasen y produjesen lesiones en el pulmón y riñón. c) en la orina normal se ha observado un material que presenta una reacción cruzada con la membrana basal glomerular, dicho material se acumula en el suero despues de la nefrectomia; la observación de que estos antígenos de membrana basal urinarios son capaces de producir una glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal al inyectarlos experimentalmente en animales hace pensar en su autoantigenicidad potencial.

Es difícil prever la respuesta de los pacientes con síndrome

de Goodpastura (con o sin anticuerpos anti-membrana basal circulantes) a la nefrectomía bilateral. A menudo es difícil dissociar el papel de la nefrectomía de las medidas de mantenimiento, diálisis, anestesia e inmunosupresión. La consecuencia inmunológica de la nefrectomía podría reflejarse en el aumento del título de anticuerpos anti-membrana basal glomerular circulantes al ser eliminado el órgano "diana" a la vez que se suprime la vía de excreción normal del antígeno de la membrana basal circulante. El efecto de la nefrectomía dependerá del equilibrio entre estos dos factores; un aumento del nivel de anticuerpos anti-membrana basal circulantes podría facilitar la lesión pulmonar, sin embargo un aumento de los antígenos de la membrana basal circulante facilitaría su unión con los anticuerpos anti-membrana basal circulantes protegiendo con ello el pulmón. (12,13,18,22,34,46,48,50,51, 52,78)

## ALTERACIONES TUBULARES MEDIADAS INMUNOLOGICAMENTE

La posibilidad de que mecanismos inmunológicos pueden producir lesiones tubulares o intersticiales ha sido poco considerada. En varias formas de glomerulonefritis en que las lesiones glomerulares son de clara patogenia inmunológica se asocian a veces evidentes alteraciones de las células tubulares e inflamación o fibrosis intersticial. Se ha dicho frecuentemente que estas lesiones son secundarias al daño glomerular, sin embargo, excepto para la atrofia tubular consecuencia de la obliteración del glomerulo, esta explicación es difícil de aceptar. Además hay casos de alteraciones intersticiales y tubulares sin lesiones glomerulares, tales casos se diagnostican de pielonefritis crónica a pesar de que muchas veces falta la evidencia de infecciones bacterianas.

## ENFERMEDADES RENALES TUBULARES E INTERSTICIALES MEDIADAS INMUNOLOGICAMENTE

### I) MEDIADAS POR ANTICUERPOS

- A) Depósitos de inmunocomplejos en la membrana basal tubular.
- B) Autoanticuerpos contra la membrana basal tubular.
- C) Lesión citotóxica de las células tubulares.

### II) MEDIADAS POR CELULAS

- A) Antígeno autólogo.
- B) Antígeno exógeno.

### Inmunocomplejos tubulares

Se han descrito lesiones que se cree son causadas principalmente por el depósito de inmunocomplejos a lo largo de la membrana basal tubular en conejos con repetidos trasplantes renales o tras inmunización repetida con preparaciones de tejido renal homólogo en coadyuvante completo de Freund. Estos

experimentos se efectuaron inyectando a conejos el sobrenadante de un homogeneizado cortical renal obtenido después de centrifugar a 10.000 g; de esta manera los fragmentos de membrana basal glomerular y tubular fueron eliminados; se detectaron por lo menos tres anticuerpos específicos renales y tres no orgánico específicos. Después de diez inyecciones semanales la mayoría de los conejos mostraban una moderada e irregular fibrosis intersticial acompañada generalmente por una infiltración mononuclear grosera; se evidenciaron también lesiones de las células tubulares así como engrosamiento de la membrana basal tubular, los glomerulos eran normales. Después de varios meses era evidente una discreta proliferación glomerular junto a las intensas lesiones tubulares e intersticiales, algunos conejos mostraron glucosuria, aminoaciduria y elevación de urea.

En distinta proporción de unos animales a otros se observaron depósitos granulares de IgG y de C3 a lo largo de la membrana basal de los túbulos proximales. La transferencia de suero de conejos con estas lesiones a receptores normales hizo aparecer en estos últimos unos depósitos tubulares similares.

La naturaleza granular y a menudo focal de los depósitos de IgG y C3 sugieren que estos representan más bien inmunocomplejos que autoanticuerpos dirigidos contra la membrana basal tubular. Esta hipótesis se reafirma por el hecho de que ni de la circulación ni de los eluidos de tejido renal se pueden hallar anticuerpos que reaccionen con la membrana basal tubular. Sin embargo la inmunofluorescencia demuestra anticuerpos circulantes contra antígenos normalmente presentes en el citoplasma de las células tubulares proximales; por esta razón Mc Cluskey supone que los depósitos a lo largo de la membrana basal resultan de la unión de autoanticuerpos circulantes con antígenos autólogos que difunden de las células tubulares. Se han descrito lesiones similares en ratas inyectadas con suspensiones de riñón ho-

mólogo en coadyuvante de Freund y también con la vacunación pertusis.

Mc. Cluskey encuentra depósitos granulares de IgG y de C3 en la membrana basal de los túbulos proximales en 14 biopsias renales humanas; se ha dicho que estos datos son difíciles de valorar por si solos ya que estos depósitos podrían confundirse con la reabsorción de cilindros o con material presente en los capilares peritubulares, sin embargo el microscopio electrónico evidencia depósitos densos en la membrana basal tubular que sugieren "verdaderos" depósitos. De los 14 pacientes con estas lesiones seis tenían nefritis "crónica", una tenía una glomerulonefritis rápidamente progresiva, dos tenían una glomerulonefritis membranosa proliferativa, uno una nefrosis lipoidea y cuatro alteraciones idiopáticas intersticiales y tubulares manifestadas por discreta proteinuria y hematuria; estas lesiones se presentaron con o sin lesiones glomerulares y estuvieron presentes también en 5 de 35 trasplantes humanos. Finalmente diversos experimentos indican que los depósitos de IgG y de C3 pueden llegar a desaparecer dejando sólo un cuadro de inflamación y fibrosis intersticial.

#### Anticuerpos anti-membrana basal tubular

Rudofsky ha aportado la reciente observación de que al inyectar a cobayos un preparado crudo de membrana basal tubular de conejos en coadyuvante de Freund, aparecía una nefropatía caracterizada por la acumulación "lineal" de IgG a lo largo de la membrana basal tubular, lesiones de las células tubulares e infiltración intersticial mononuclear. Estas lesiones parecen ser causadas por autoanticuerpos antimembrana basal tubular. También se han obtenido modelos similares al inyectar vacuna "pertusis".

Tres hechos evidencian la participación de los anticuerpos antimembrana basal tubular:

1º) Depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal de los túbulos proximales de una manera similar a como

se observa en el glomérulo de la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular.

2ª) Demostración en el suero y eludidos de riñón de anticuerpos que reaccionan "in vitro" con la membrana basal tubular y no con la membrana basal glomerular.

3ª) La transferencia de suero de dadores con dichas alteraciones tubulares a receptores normales, desarrolla en estos últimos una lesión semejante.

En el hombre se han encontrado lesiones similares en el síndrome de Goodpasture y en alguna glomerulonefritis aguda postestreptocócica, su significado y patogenia queda por el momento muy oscuro.

#### Lesiones citotóxicas tubulares

Observaciones experimentales ponen de manifiesto que los autoanticuerpos pueden provocar otros tipos de lesiones que incluyen la lesión citotóxica como resultado de la combinación de anticuerpos con antígenos presentes normalmente en el borde en cepillo de la célula del túbulo proximal o en la porción basal de las células del asa de Henle o de los túbulos distales. Sin embargo no se ha podido relacionar con lesiones equivalentes humanas.

#### Nefropatías mediadas por células

-Ver el capítulo de inmunidad celular.

#### DISCUSION:

Se han descrito acidosis tubulares renales en pacientes que tienen hipergammaglobulinemia asociadas a diversas enfermedades de aparente origen inmunológico. Se observa también que el grado de hipergammaglobulinemia no corre paralelo al grado de acidosis tubular.

Se han asociado a este síndrome el Síndrome de Sjögren, la hepatitis lupoide, la crioglobulinemia, la púrpura hiperglobulinémica, tiroiditis y la hiperglobulinemia idiopática; algunos de

estos pacientes al ser trasplantados vuelven a presentar acidosis tubular. Se han encontrado pacientes con el síndrome de Sjögren y acidosis tubular que tienen mayores concentraciones séricas de inmunoglobulinas y de anticuerpos contra antígenos autólogos que los pacientes con esta enfermedad pero sin defectos de acidificación. En los pacientes con el síndrome de Sjögren pueden evidenciarse a veces infiltraciones intersticiales de células plasmáticas y linfocitos; Pasternack y Linder han descrito en estos pacientes IgG en las células tubulares e infiltrados intersticiales junto a anticuerpos circulantes que se fijan "in vitro" en las células tubulares.

El papel de la deposición de anticuerpos o de la hipersensibilidad celular en el deterioro de la capacidad del túbulo distal para mantener un gradiente normal de iones hidrógeno es desconocido, los datos reseñados hasta el momento sugieren que es posible una reacción inmune; sin embargo los efectos no inmunológicos de los altos niveles de gammaglobulina o las lesiones no relacionadas con las globulinas séricas también pueden jugar su papel. (22, 48, 51, 53, 71)