

FISIOPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES SOLUBLES

Dr. Plutarco Naranjo

Academia Ecuatoriana de Medicina

Quito - Ecuador

Se consideran como "enfermedades" por complejos inmunes solubles (CIS) o complejos inmunes circulantes aquellas en las cuales la patogenia única o principal está relacionada con la formación de dichos complejos (antígeno-anticuerpo de bajo peso molecular), con la consiguiente activación del complemento. La mayor parte de trastornos patológicos son secundarios a la activación del complemento, por consiguiente las enfermedades por CIS, son complemento - dependientes y tienen, en común, una fase inflamatoria.

La diversidad de localización de las lesiones, por más que hay alguna predilección por ciertas células y tejidos y la variedad de cuadros clínicos, ha llevado, en una patología segmentarizada o regionalizada, a considerar como capítulos de distintas especialidades médicas, un conjunto de síndromes y enfermedades que tienen, en común, una patogenia inmune semejante. Parte de este rico ámbito patológico constituye una categoría de reacciones alérgicas, concretamente las catalogadas dentro del tipo III de Gell y Coombs, cuyo modelo experimental es la tan conocida reacción de Arthus y sobre todo la

llamada "enfermedad sérica", mientras otra parte de afecciones, en número cada vez más creciente, en razón de las nuevas investigaciones fisiopatológicas, se encuentran en el campo de la reumatología, otras en el campo de la nefrología, la cardiología (fiebre reumática —que al propio tiempo es también campo de la pediatría—) y otras disciplinas, mientras otras caen en el campo de la medicina interna, cuando no de la dermatología (como el caso de lupus eritematoso diseminado), por fin otras han quedado en el campo privativo de la inmunología, particularmente las enfermedades del tipo "autoinmune". Las enfermedades por complejos inmunes solubles interesan pues, a varias especialidades médicas. Su fundamento inmunológico debe ser, por consiguiente, debidamente estudiado y reconocido en cada una de dichas especialidades.

EL PAPEL DEL COMPLEMENTO (C).—

De la amplia y compleja fisiopatología del complemento (Austen, 1974; Moller, 1976 revisaremos aquí sólo al-

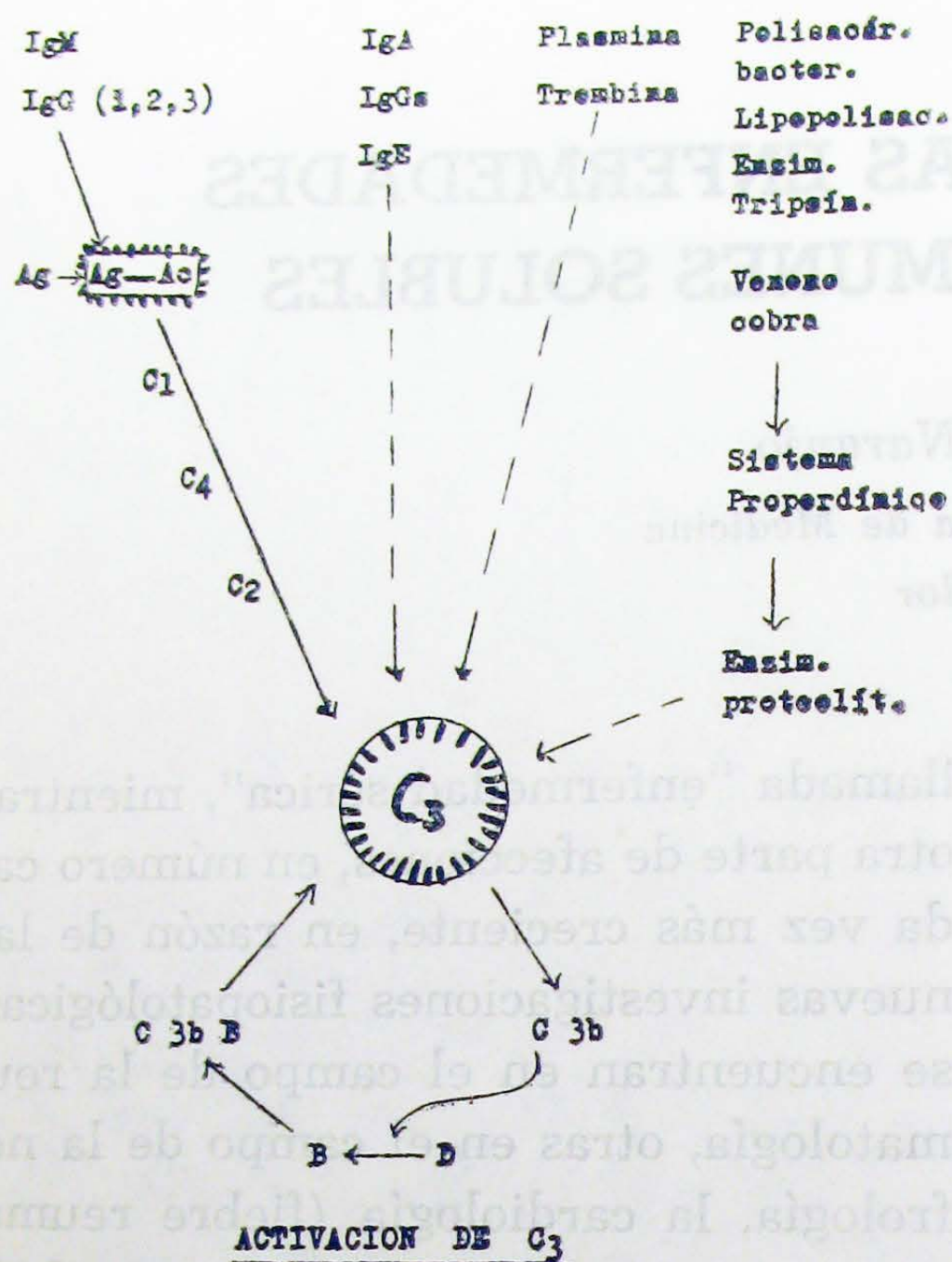


Fig. 1.— ACTIVACION DE LA FRACCION C₃ DEL COMPLEMENTO.— La activación de C₃ trae como consecuencia algunos fenómenos fisiopatológicos. C₃ puede activarse en forma secundaria a la reacción antígeno-anticuerpo, constituyendo ésta la vía "clásica". Desde el punto de vista filogenético la activación por los complejos antígeno-anticuerpo, es reciente. C₃ puede activarse también por acción de diferentes sustancias, propias o ajenas al organismo, constituyendo todas éstas la llamada vía "alternativa", la misma que filogenéticamente es más antigua. Además una vez activada la fracción C₃, puede desencadenar una reacción autoperpetuante, que se mantiene activa por algún tiempo (parte inferior del gráfico).

gunos de los aspectos que interesan para la mejor comprensión de las enfermedades por CIS.

La llamada fracción C₃ (Fig. 1) constituye el corazón del sistema multifraccionario del complemento. La fracción C₃, filogenéticamente (Stites y Cadwell, 1978), es la más antigua, la más abundante (Tabla I), la más lábil y, al activarse, la que produce los mayores efectos

vasculares y algunos efectos quimiotácticos.

Quizá por un error histórico se ha dado en denominar la "vía clásica" de activación de C₃, a aquella de tipo inmunológico, que se inicia con la reacción antígeno-anticuerpo y la consiguiente activación de C₁; pero este mecanismo, desde el punto de vista filogenético, es el más reciente, el más nuevo, aunque el más eficiente puesto que con muy poco antígeno puede producirse una abundante activación de C₃ y, por consiguiente, una amplia respuesta biológica. Las formas o tipos antiguos de activación de C₃, han pasado a considerarse como la "vía alternativa" de activación (Gótze, Muller-Eberhard, 1976). Varias sustancias, inclusive las

TABLA I

CONCENTRACION SERICA DEL COMPLEMENTO

Fracción Complem.	Peso molecular	Concentrac. (ug/ml)
C1q	400.000	70
C1r	190.000	34
C1s	85.000	31
C4	206.000	600
C2	117.000	25
C3	180.000	1.600
C5	180.000	85
C6	128.000	75
C7	121.000	55
C8	153.000	55
C9	80.000	200

inmunoglobulinas, de modo directo, pueden activar C_3 ; entre las tantas sustancias que en forma no específica pueden activar la vía alternativa (Cooper, 1973) cabe recordar a los polisacáridos bacterianos, los lipopolisacáridos, algunas enzimas, como la quimotripsina, polipéptidos, ciertas proteínas vegetales (lectinas), aminas policatiónicas (como el veneno de cobra); ciertos antibióticos como la polimixina B, la colistina; otras drogas como la morfina y la concanavalina A; el veneno de las abejas. Estas y otras sustancias de modo directo o sobre todo activando el sistema enzimático conocido como el sistema de la properdina, finalmente activan C_3 . Por último al activarse C_3 , una de sus fracciones, la C_{3b} puede contribuir, en un "cortocircuito" o "feed-back", a mantener por algún tiempo la activación de C_3 . Gracias a la oportuna participación de factores inhibidores, normalmente, la activación del complemento es limitada y no se perpetúa.

La activación de C_3 , por la vía alterna que, como se ha mencionado ya, es filogenéticamente más antigua, constituye uno de los mecanismos más primitivos que permiten al organismo humano luchar contra bacterias, virus, parásitos y otros elementos extraños (Vogt, 1974; Cooper, 1978). La activación de C_3 , da por consecuencia la liberación de una molécula conocida como C_{3a} , la misma que actúa como liberadora de histamina y otros mediadores químicos de la reacción inflamatoria, entre los cuales estarían algunas de las prostaglandinas, liberadas ya

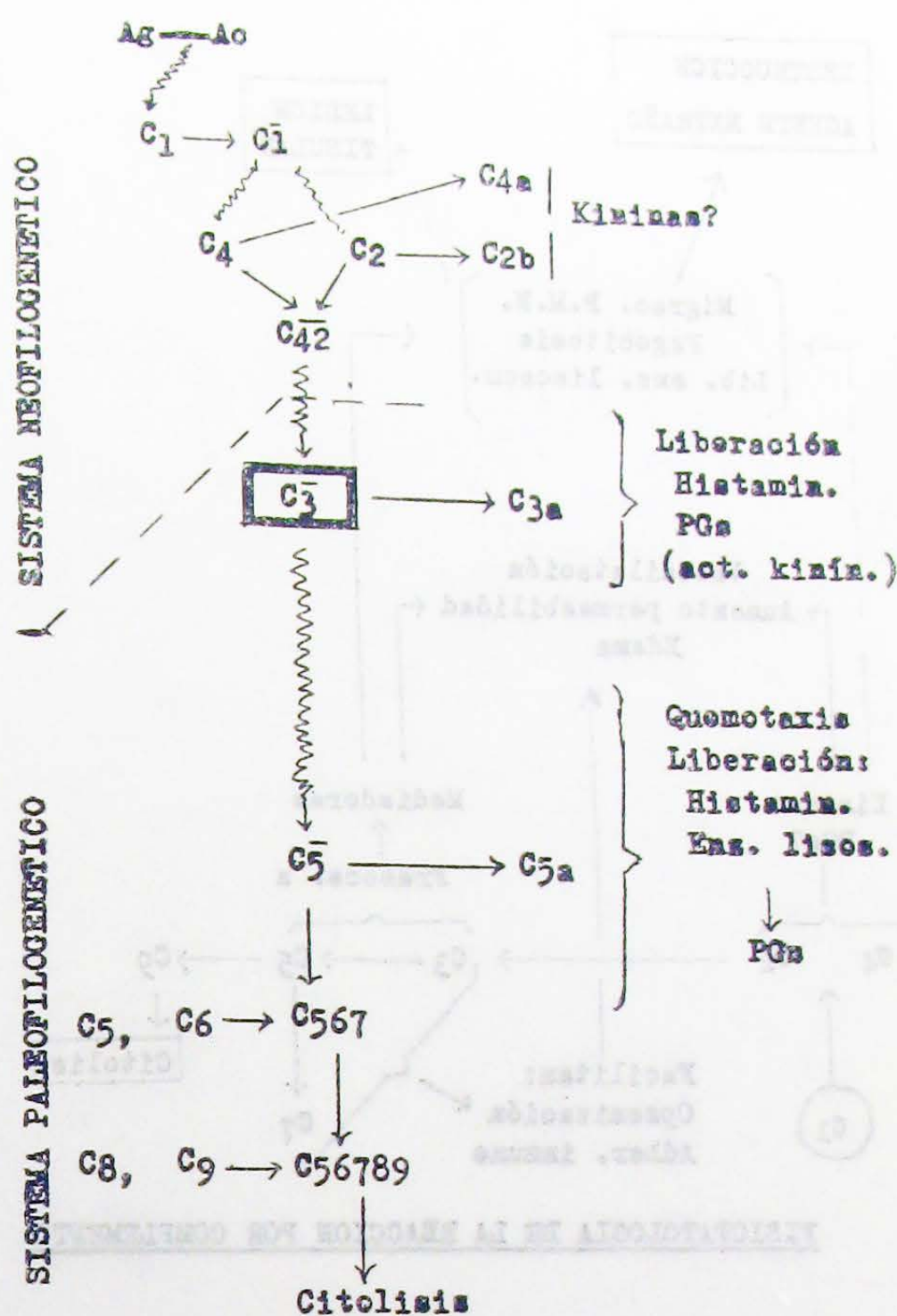


Fig. 2.— LA "CASCADA DEL COMPLEMENTO".— La activación sucesiva, de varias fracciones del complemento, puede dar lugar a la liberación de moléculas biológicamente activas y que además son capaces de liberar otras sustancias farmacodinámicamente activas, como las prostaglandinas.

sea por acción directa de C_{3a} o secundariamente por acción de la histamina previamente liberada. La misma fracción C_{3a} (Fig. 2), tiene actividad quínica, es decir es vasoactiva y produce contracción de la fibra lisa. Por otra parte C_3 activado puede luego activar a C_5 , el mismo que libera a la fracción C_{5a} que tiene propiedades parecidas a las de C_{3a} , pero además, ejerce acción quimiotáctica de los polimorfo-nucleares y macrófagos y puede producir también la liberación de enzimas lisosomales de alta actividad biológica. La

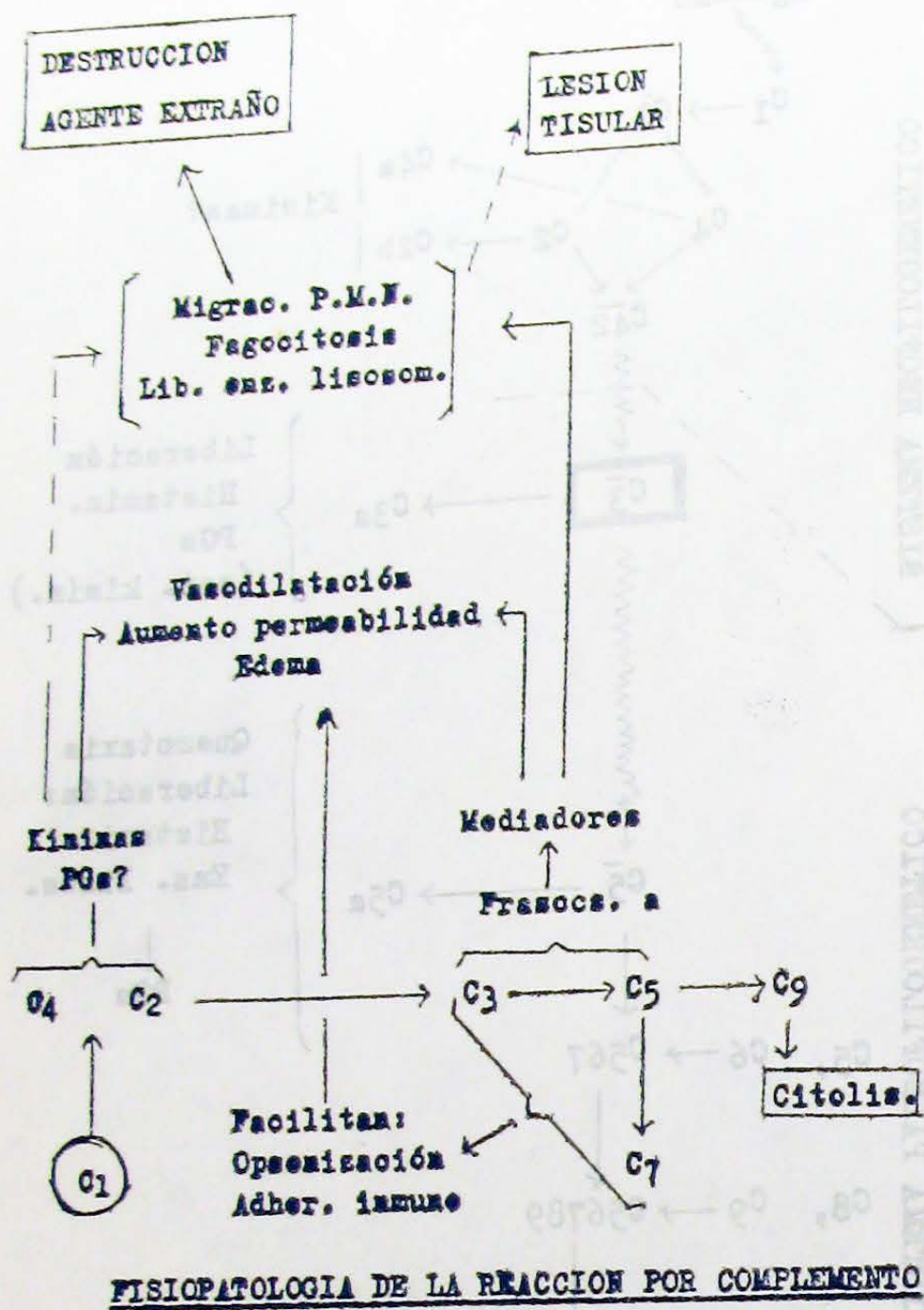


Fig. 3.— FISIOPATOLOGIA DE LA REACCION POR EL COMPLEMENTO.— A la izquierda, la vía clásica y a la derecha la vía alternativa. Pueden observarse en fases sucesivas, la activación de las respectivas fracciones del complemento, la liberación de mediadores o sustancias farmacodinámicamente activas, algunos de los fenómenos fisiopatológicos que provocan y que, en último término, darían como consecuencia la neutralización, inactivación del o de los agentes extraños. Si la cadena de reacción del complemento alcanza hasta las fracciones 8 y 9, se produce también la citólisis. Sin embargo, la desmesurada amplificación de la respuesta biológica o su perpetuación ocasiona no sólo la destrucción del agente agresor sino además la lesión de los propios tejidos del huésped.

vorece la fagocitosis de microorganismos y otros elementos extraños y, por otra, la liberación de los mediadores químicos vasoactivos, con la consiguiente reacción inflamatoria. La vasodilatación atrae al sitio amagado, polimorfo-nucleares, fagocitos y otros elementos celulares que fagocitan y destruyen a los agentes extraños, con lo cual puede concluir la agresión que ha sufrido el organismo (Fig. 3). Se trata pues de una secuencia de fenómenos defensivos cuya culminación es la destrucción y eliminación del agente extraño. Sin embargo cuando la reacción es demasiado intensa o tiene lugar a nivel de ciertos tejidos o sobre todo, por alguna razón, tiende a perpetuarse, se vuelve autoagresiva, produce lesión tisular, se transforma en un proceso fisiopatológico en el que la defensa contra el agente extraño, pasa a un plano muy secundario.

Antes de seguir adelante mencionaremos la relación que existe entre la activación del complemento y la reacción alérgica denominada de "tipo inmediato". Entre los distintos mecanismos que el organismo posee para amplificar la respuesta biológica (Dry y Good, 1977), en especial la respuesta vascular o inflamatoria, ante agentes extraños, está la denominada reacción de tipo inmediato, la misma que está a cargo de la IgE. Como es bien sabido la IgE se fija a los receptores de membrana de los mastocitos y basófilos y al reaccionar, posteriormente, con el antígeno, libera los mediadores químicos de la reacción alérgica o anafiláctica (Fig. 4). Este mecanismo inmune es de

activación de C₃, por cualquiera de las vías y la subsiguiente activación de otras fracciones del complemento traen como consecuencia, de una parte, la facilitación de la opsonización, el fenómeno de la adherencia inmune que fa-

gran eficiencia para producir una amplia respuesta fisiopatológica. Pero el mastocito libera sustancias biológicamente activas, no sólo a través de este mecanismo sino también por acción directa de las fracciones C_{3a} y C_{5a} del complemento, fenómeno que

constituye el mecanismo más elemental y primitivo.

Resumiendo, el antígeno puede dar lugar a la formación de la IgG y otras inmunoglobulinas las mismas que pueden, de primer intento, "neutralizar" a la bacteria o agente extraño y su acción culmina en la eliminación del mismo, con lo cual concluye la agresión externa. Pero esto no es lo que ocurre con mayor frecuencia. Si este mecanismo no existe o es insuficiente el complejo antígeno-anticuerpo puede activar al complemento y así se inician las series de reacciones bioquímicas a las que hemos hecho referencia, con la consiguiente producción de vasodilatación, activación de la microcirculación local, inflamación, migración de polimorfo-nucleares y fagocitos y eliminación por fagocitosis, lisis enzimática u otro mecanismo de los agentes extraños, con o sin producción de otros trastornos de carácter patológico para el huésped.

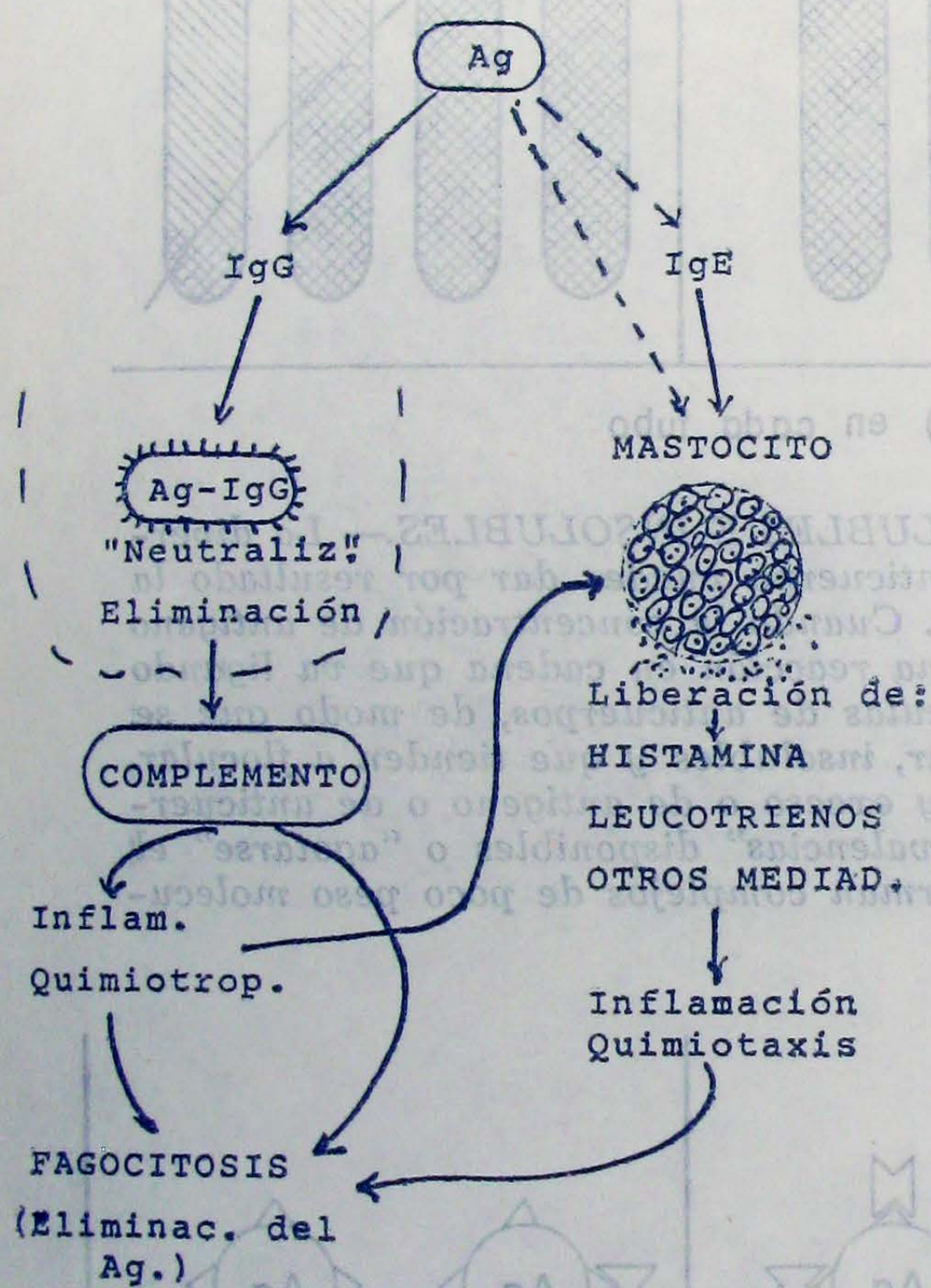


Fig. 4.— MECANISMOS INMUNES DE LA AMPLIFICACION DE LA RESPUESTA.— El anticuerpo (IgG, IgA, IgM) al reaccionar con el antígeno agresor, puede neutralizarlo o eliminarlo y concluye la respuesta inmune; pero si éste mecanismo no es suficiente —como ocurre con frecuencia— los complejos antígeno-anticuerpo, pueden activar el sistema del complemento y poner en marcha varios mecanismos de la inflamación y quimiotropismo, que culminan con la fagocitosis y destrucción del antígeno. Varias de las fracciones que se liberan en la cascada del complemento actúan sobre los mastocitos, los cuales responden con liberación de histamina, leucotrieno, o sustancias de reacción lenta (SRL) y otras sustancias farmacodinámicamente activas que amplían enormemente la respuesta; éste es también un mecanismo de ampli-

ficación filogenéticamente antiguo. Pero el mismo antígeno (parte superior derecha) pudo, inicialmente, haber provocado la producción no sólo de IgG u otras inmunoglobulinas "protectoras" sino también de IgE, el anticuerpo de la reacción inmediata de la alergia y la anafilaxis. Al actuar por segunda vez, el mismo antígeno, no sólo que puede por el mecanismo inmune activar el complemento sino que, reaccionando con la IgE, que se encuentra fija en los receptores de membrana de los mastocitos, puede provocar la respuesta vascular e inflamatoria, por la liberación de los mediadores químicos de los mastocitos. Finalmente, hay antígenos que también pueden actuar inespecíficamente y de modo directo sobre los mastocitos, provocando la liberación de sus sustancias vasoactivas.

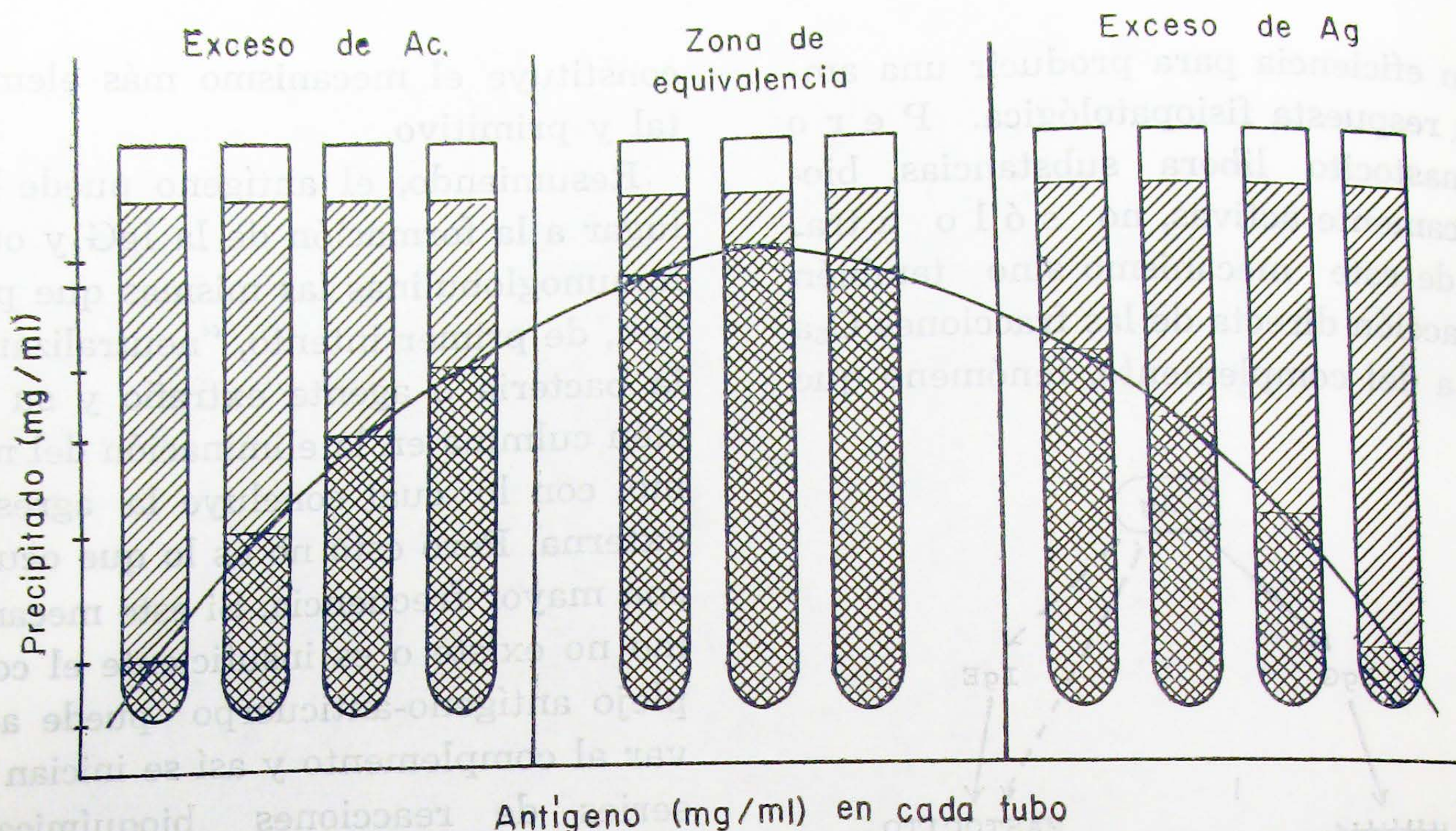


Fig. 5.— FORMACION DE COMPLEJOS SOLUBLES E INSOLUBLES.— La diversa concentración recíproca de antígeno y anticuerpo puede dar por resultado la formación de complejos solubles o insolubles. Cuando la concentración de antígeno y anticuerpo es "equivalente", se produce una reacción en cadena que va ligando varias moléculas de antígeno y varias moléculas de anticuerpos, de modo que se forman complejos de muy alto peso molecular, insolubles y que tienden a flocular, aglutinar o precipitar. En cambio cuando hay exceso o de antígeno o de anticuerpo la reacción se detiene, al saturarse las "valencias" disponibles o "agotarse" el elemento correspondiente; en este caso se forman complejos de poco peso molecular, que se mantienen solubles.

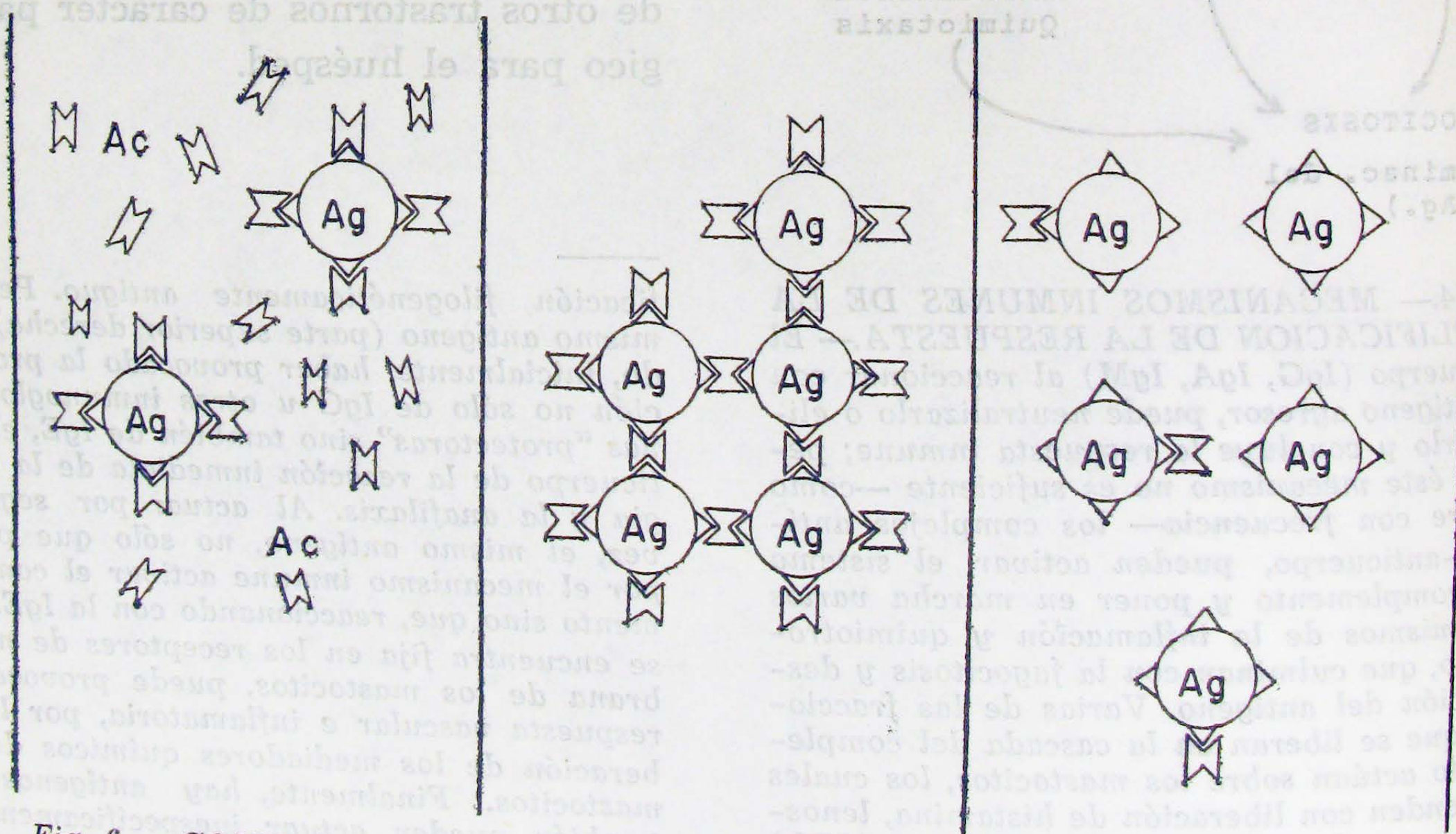


Fig. 6.— COMPLEJOS SOLUBLES E INSOLUBLES.— Representación gráfica de los fenómenos descritos en la figura 5 y que dan por resultado la formación de complejos solubles o insolubles.

LOS COMPLEJOS INMUNES SOLUBLES

Es pertinente mencionar aquí algunos de los caracteres o aspectos de los CIS. De tiempo atrás es conocido a los bacteriólogos e inmunólogos que cuan-

do se prepara una serie de diluciones del anticuerpo o del antígeno, para producir *in-vitro* la reacción antígeno-anticuerpo, la aglutinación o floculación o precipitación se produce en los tubos intermedios y no en los tubos extremos (Fig. 5 y 6). Surgió el concepto de

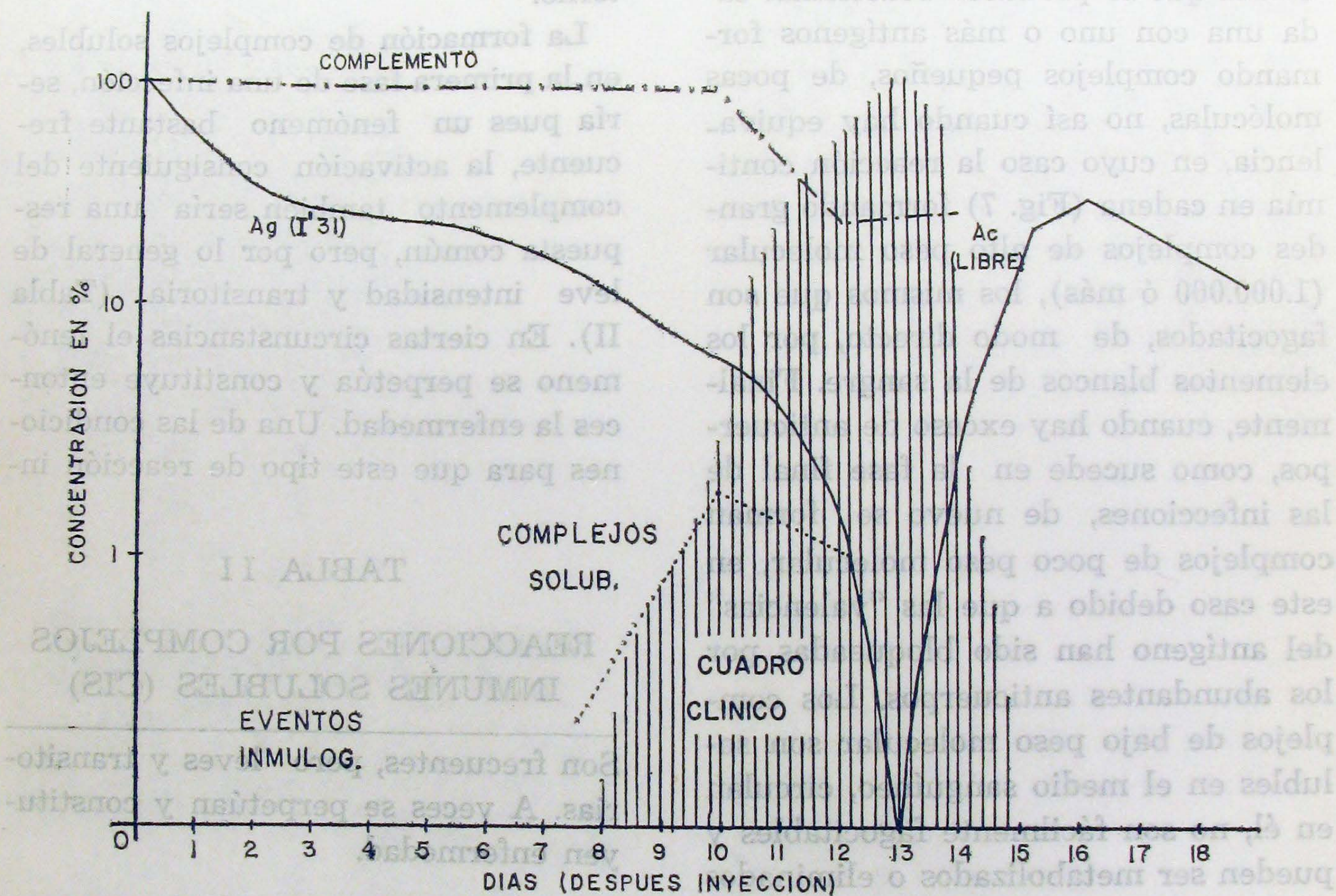


Fig. 7.— EVENTOS INMUNOLOGICOS Y CLINICOS DE LA REACCION SERICA.

Representación gráfica de varios de los fenómenos que se producen en la reacción sérica en el conejo. Para detectar la concentración del antígeno y de los complejos, se ha utilizado el antígeno marcado con I^{131} . Se observa que, en los primeros días, después de la inyección del antígeno, éste baja rápidamente de concentración en la sangre a menos del 50%, debido a su difusión y metabolismo. Entre el 6to. y el 8vo. días se inicia una rápida caída de la curva de concentración tanto del complemento como del antígeno, al tiempo que comienzan a circular complejos solubles. Estos hechos corresponden a la fase en la que ha comenzado a producirse el anticuerpo el mismo que al encontrarse en un medio líquido con exceso de antígeno, produce los primeros complejos solubles. Estos a su vez comienzan a activar el complemento (cae su concentración, por consumo) y se desencadena la reacción biológica que, a partir del 8vo. día, determina la aparición de síntomas y signos de carácter inflamatorio; éstos llegan a su agmé entre el 11 y 12vo. día, para luego disminuir y desaparecer, entre 16 a 18 días después de la inyección del antígeno. Por otra parte, agotado el antígeno, por metabolización, eliminación o por la reacción con el anticuerpo, se inicia la fase en la cual puede identificarse el anticuerpo libre, el mismo que aumenta en su concentración sanguínea hasta el 12vo. a 1vo. día, para mantenerse en una concentración alta por largo tiempo.

"equivalencia", para significar una concentración crítica equivalente de antígenos y anticuerpos con la cual se produce la máxima aglutinación. En exceso de antígeno, como sucede en forma natural, al comienzo de una infección, las primeras moléculas de inmunoglobulina que se producen reaccionan cada una con uno o más antígenos formando complejos pequeños, de pocas moléculas, no así cuando hay equivalencia, en cuyo caso la reacción continúa en cadena (Fig. 7) formando grandes complejos de alto peso molecular (1.000.000 ó más), los mismos que son fagocitados, de modo directo, por los elementos blancos de la sangre. Finalmente, cuando hay exceso de anticuerpos, como sucede en la fase final de las infecciones, de nuevo se forman complejos de poco peso molecular, en este caso debido a que las "valencias" del antígeno han sido bloqueadas por los abundantes anticuerpos. Los complejos de bajo peso molecular son solubles en el medio sanguíneo, circulan en él, no son fácilmente fagocitables y pueden ser metabolizados o eliminados a través del epitelio renal, pero en forma lenta. Estos complejos solubles pueden activar el sistema del complemento y con ello favorecer la vasodilatación y la afluencia de elementos blancos de la sangre, los mismos que, cuando el fenómeno se perpetúa contribuye a lesionar los tejidos. El comportamiento de estos complejos varía con su peso molecular. Aquellos de peso entre 1'000.000 y 500.000 tienden a depositarse en el mesangio y producen una reacción inflamatoria moderada; los de

menos de 500.000 de peso molecular, se depositan a lo largo de la membrana glomerular y producen glomerulonefritis difusa y más grave. Por fin, los complejos de menos de 200.000 de peso molecular son filtrados por el riñón y eliminados sin producir ningún trastorno.

La formación de complejos solubles, en la primera fase de una infección, sería pues un fenómeno bastante frecuente, la activación consiguiente del complemento también sería una respuesta común, pero por lo general de leve intensidad y transitoria (Tabla II). En ciertas circunstancias el fenómeno se perpetúa y constituye entonces la enfermedad. Una de las condiciones para que este tipo de reacción in-

TABLA II

REACCIONES POR COMPLEJOS INMUNES SOLUBLES (CIS)

Son frecuentes, pero leves y transitorias. A veces se perpetúan y constituyen enfermedad.

EL ANTIGENO (Ag) debe eliminarse lentamente.

EL ANTICUERPO (Ac) del CIS debe "ligarse" a un tejido y activar al COMPLEMENTO (C).

Al perpetuarse puede volverse también enfermedad "autoinmune" (IgM anti-IgG).

Condiciones genéticas tendrían influencia en el desarrollo de la enfermedad.

munológica se perpetúe, es que el antígeno se elimine lentamente, como es el caso de las proteínas heterólogas, además para que produzca lesiones patológicas, el anticuerpo del complejo inmunosoluble, debe "ligarse" a tejidos y además como se ha mencionado repetidamente, activar el sistema del complemento. Por fin es interesante notar que una enfermedad por CIS, al perpetuarse, puede también transformarse, parcialmente, en enfermedad "autoinmune" debido a que la IgG que participa en el complejo inmune puede haberse "desnaturalizado" en tal forma que el organismo deja de reconocer co-

mo elemento propio y comienza a producir un nuevo anticuerpo, usualmente una IgM, anti IgG, como sucede en la artritis reumatoidea, por ejemplo.

En conclusión, hay que tener presente que en muchas afecciones, tanto de carácter infeccioso como de tipo neoplásico o de otra naturaleza, parte del cuadro clínico e histopatológico, puede deberse a complejos inmunes solubles que han activado el complemento. En la Tabla III se enumeran algunas de aquellas afecciones en las cuales, con frecuencia, la patogenia por CIS, constituye una parte del cuadro sintomático y justifica alguna de las características de la enfermedad.

TABLA III

AFECCIONES EN LAS CUALES LAS REACCIONES POR COMPLEJOS INMUNES CONSTITUYEN PARTE DEL PROCESO PATOLOGICO

Infecciones virales

Hepatitis viral

Infecciones por virus HBs

Síndrome Guillain-Barré

Mononucleosis infecciosa

Infecciones bacterianas

Por streptococos

Por stafilococos

Sífilis, lepra

Neumonía por micoplasma

Parasitosis

Malaria, leishmaniasis

tripanosomiasis, schistosomiasis

Reacciones medicamentosas

Enfermedad sérica

Nefropatía por penicilamina

Trastornos autoinmunes

Lupus eritematoso diseminado

Tiroiditis de Hashimoto

Artritis reumatoidea

Neoplasias diseminadas

Tumores sólidos

(carcinomas, melanomas)

Leucemias - Linfomas

Otras

Dermatitis herpetiforme

Enfermedad celíaca

Colitis ulcerativa

Anemia Henocho-Schölein.

ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES SOLUBLES

Como se mencionó en párrafos anteriores uno de los prototipos de enfermedad por CIS es la *enfermedad sérica* cuyo modelo experimental es el que se produce en animales de laboratorio, particularmente en el conejo, mediante una técnica muy sencilla consistente en la inyección de un suero heterólogo, en una o más dosis. Algunos de los eventos inmunológicos y clínicos se representan, de modo gráfico, en la Fig. Nº 8, basada en Dixon, Vásquez y Weigle (1968) y Dixon (1971). El antígeno, que para su identificación y cuantificación debe ser del tipo "marcado", se elimina dentro de las primeras 48 horas de la primera inyección, en forma rápida casi exponencial, más del 50% de la dosis inyectada; luego la eliminación continúa pero en forma muy lenta. Entre el 4to. al 6to. día de la inyección comienzan a aparecer, en el torrente circulatorio, las primeras moléculas de anticuerpo y luego los primeros complejos AgAc cuya concentración aumenta de modo progresivo, llegando a su máximo aproximadamente al décimo día. En días sucesivos aparecen también complejos inmunes de mayor masa molecular, los mismos que son fagocitados y eliminados. Los complejos de baja masa molecular, es decir los CIS, activan al complemento. La concentración del complemento cae a niveles inferiores al 50%, debido a su rápido consumo, por activación, descen-

so que se inicia aproximadamente entre el 7mo. y 8vo. día y de modo concomitante con este fenómeno aparecen los primeros síntomas y signos de enfermedad sérica; el cuadro clínico se agrava hasta el 11vo. o 12vo. días y luego declina durante la siguiente semana. Se producen síntomas agudos de exudación, proliferación y lesión inflamatoria focal sobre todo a nivel del tejido conectivo. Los órganos que más se afectan en la reacción sérica son: el corazón, las arterias, las articulaciones y el riñón. En la Tabla IV se enumeran algunas de las lesiones que se producen a nivel de cada uno de estos órganos. El sistema que más se afecta es el vascular (Kniker y Cochrane, 1968) y sobre todo el sistema capilar y los del corazón y del riñón; las lesiones articulares son menos intensas y menos frecuentes. Algunas de estas lesiones se parecen a las que caracterizan algunas afecciones humanas (Rich, 1947; Dixon, Feldman y Vásquez, 1961), como la fiebre reumática, la artritis reumatoidea, la poliarteritis nodosa, la glomerulonefritis y el lupus, entre otras.

Los complejos más patogenéticos son aquellos de sedimentación 19S. Se acumulan en la pared vascular, de modo "focal" y allí activan el complemento y atraen leucocitos los mismos que con sus proteasas lisosomales y otras enzimas degradan el cemento de la membrana vascular, aumentando la permeabilidad y el edema. Las lesiones son reversibles, si cesa la producción de CIS, pero si se producen de modo crónico se induce una glomerulonefritis, también de tipo crónico.

TABLA IV

TEJIDOS Y ORGANOS COMPROMETIDOS EN LA ENFERMEDAD SERICA EXPERIMENTAL

Tejido conjuntivo	<i>Lesiones vasculares</i>
Arterias	Lesiones inflamatorias focales
Piel (urticaria, edema)	necrotizantes
Corazón	(endoteliales o de todas las capas)
Riñones	Infiltrac. de mat. fibrinoide o reacción
Articulaciones	mononuclear
<i>Lesiones cardíacas</i>	<i>Lesiones articulares (sinovial)</i>
Proliferación endocárdica	Infiltración mononuclear
Infiltración por células inflamát.	Edema; panus; nódulos
Formación de veget. valvulares	Formaciones fibrinoides
Miocarditis y pericarditis	<i>Lesiones renales (glomerulares)</i>
(mononuclear)	Proliferación endotelial de capilares
Coronariopatías	Engrosamiento de la membr. basal.

En otros modelos experimentales pueden producirse otras afecciones que recuerdan algunas de las de carácter humano. Por ejemplo en ratas, administrándoles crónicamente fibrina, con el coadyuvante de Freund, se puede provocar una artritis crónica. Con administración de estreptolisina, puede inducirse la producción de sinovitis, también de carácter crónico.

ENFERMEDAD SERICA HUMANA

En la era de la administración de los sueros y antitoxinas, fue muy conocido el cuadro clínico que se denominó "enfermedad sérica" (Mackenzie y Hanger, 1930; Arbesman y colab., 1960; Ortiz, 1966; Kashiwagi y colab., 1968), cuya sintomatología y evolución es bas-

tante bien conocida. En la Tabla V se resumen algunos de los hechos clínicos más sobresalientes.

TABLA V

ENFERMEDAD SERICA HUMANA

Fiebre
Artritis
Urticaria
Linfadenopatía
Esplenomegalia
Hematuria
Glomerulonefritis
<i>Agentes:</i>
Suero heterólogo
Penicilina benzetacínica.

Cabe mencionar que la enfermedad sérica, en la especie humana, puede producirse no solamente por sueros o proteínas heterólogas, sino también por otros compuestos químicos no protéicos, entre ellos, algunos medicamentos y en particular la penicilina benzetacínica (Fellner y Baer, 1967).

OTRAS ENFERMEDADES POR CIS

Entre otros cuadros patológicos, en la especie humana, en las cuales predomina la formación de complejos inmuno-solubles, como patogenia fundamental de la enfermedad, pueden citarse:

- 1.— Poliarteritis nodosa
- 2.— Otras vasculopatías
- 3.— Glomerulonefritis

1.— Poliarteritis nodosa.

El sistema más afectado es el vascular. Hay un extenso compromiso de la pared vascular de arterias y arteriolas, en las cuales, de modo focal, se depositan los complejos inmunes solubles, juntamente con el complemento (Fye, Moutsonpaulos y Talal, 1977; Varios, 1960; Frohnet y Sleps, 1967).

Se produce la exudación, la proliferación y la formación de nódulos, fácilmente localizables a nivel de piel y tejido celular subcutáneo. Las lesiones son también de carácter progresivo, necrotizantes y fibrozantes. Aunque el fenómeno histopatológico afecta, de modo universal a casi todos los órganos, la intensidad y frecuencia de las lesiones varía apreciablemente como puede verse en la Tabla VI.

TABLA VI

POLIARTERITIS NODOSA

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Depósito de COMPLEJOS INMUNES Y COMPLEM. en pared vascular y membrana basal glomerular. 2. Lesión de carácter necrotizante y fibrosa. 3. Asociadas con:
Streptococo
Virus (hepatitis E)
Drogas: Sulfas, penicilina, hidantoínas, thiouracilos, yodo, arsenicales. Autoantígenos (contra pared vascular) | <ol style="list-style-type: none"> 4. Organos comprometidos:
Riñón (70% de pacientes)
Corazón (60% de pacientes)
Tracto gastro intestinal (50%)
Piel (25-30%)
Pulmones (25%)
Músculos (20%)
Otros: sistema nervioso, testículo. 5. Variedades clínicas:
Poliarteritis típica
Angiitis alérgica
Granulomatosis de Wegener
Púrpura de Schönlein-Henoch
Enfermedad de Takayasu
Arteritis a cél. gigantes. |
|--|--|

La poliarteritis nodosa aparece "asociada" o en forma secundaria a infecciones por streptococo y por virus, particularmente de la hepatitis (HB, Ag Fye y colab., 1977). Así mismo aparece "asociada" a la administración de algunos medicamentos, como: sulfonamidas, penicilinas, derivados hidantínicos, etc. Podría considerarse como una forma de alergia tipo III a los medicamentos mencionados.

Por último, en algunos casos se encuentra —y es posible producir en forma experimental en animales de laboratorio—, que la poliarteritis nodosa es secundaria a la producción de auto-antígenos contra la propia pared vascular.

2.— VASCULITIS ALERGICA

Se han descrito diversas formas de vasculopatías y vasculitis "alérgicas", usualmente secundarias a la administración de drogas, la mayoría de las cuales están implicadas también en la producción de poliarteritis nodosa (Tabla VII), pero pueden aparecer, además asociadas a sustancias de origen bacteriano o viral.

Clínicamente son más leves y transitorias que la poliarteritis nodosa, siendo predominante la fiebre, la hiperestesia y el dolor localizado, así como una reacción inflamatoria, menos focal que en la poliarteritis.

3.— GLOMERULONEFRITIS

Se distinguen dos mecanismos inmunológicos principales en la génesis de la glomerulonefritis (Germuth y Ro-

TABLA VII

VASCULITIS ALERGICA

Generalmente focal

Fiebre (frecuente)

Hiperestesia y dolor localizado

Reacción inflamatoria.

Agentes:

Identificables: Sulfas, tioureas, difenilhidantoina, yoduros, penicilina, etc..

Otros: Posibles subst. bacterianas o virales.

dríguez, 1977; Andrés y Mckluskey, 1977; Pérez, 1979; Wilson y Colab 1978: A) por complejos inmunes solubles que se depositan en la membrana glomerular y B) por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, es decir se trata de una glomerulonefritis autoinmune.

a) GLOMERULONEFRITIS POR CIS.—

Es la forma clínica más común, corresponde aproximadamente al 75% de los casos. En algunos pacientes la lesión no sólo es glomerular sino también túbulo-intersticial. En la tabla VIII se enumeran algunos de los aspectos inmunológicos sobresalientes. Gracias a las técnicas inmunoflorescentes se identifica, con facilidad, la glomerulonefritis por CIS, por aparecer con aspecto granular, debido a los depósitos foca-

TABLA VIII

GLOMERULONEFRITIS POR
COMPLEJOS INMUNES
SOLUBLES

Complejos inmunes circulantes, identificables en algunos casos.

Mayoría casos IgG; en otros IgG — IgA y raro sólo IgA o IgM.

Complejos 19S son más patogénicos.

Depósitos de complejos y C en forma granular en membrana y/o mesangio.

Corresponde a 75% de glomerulonefritis.

les de los complejos inmunes y el complemento; en cambio, en la glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana la imagen inmunofluorescente es de tipo lineal, debido al depósito más regular del anticuerpo en toda la extensión de la membrana basal glomerular.

Hay que mencionar que, en aproximadamente 10% de los casos sólo se identifican depósitos de complemento y no de inmunoglobulinas, lo que hace pensar que en algunos pacientes, la activación del complemento, con las consiguientes lesiones glomerulares, se realiza por la vía alternativa, sin la participación de los complejos inmunes.

Como en la enfermedad del suero, hay proliferación de la membrana basal, proteinuria, síndrome nefrótico (con predominio de edema), hematuria e hipertensión arterial.

Los agentes etiológicos son muy variados y podrían sistematizarse en dos grandes grupos; exógenos (tabla IX), entre los cuales hay algunos fácilmente identificables como ciertos sueros y drogas y productos derivados de bacterias, virus y parásitos y otros que no son identificables, pero se supone que los complejos inmunes solubles corresponden a productos del mismo agente de la infección fundamental, como en el caso de la lepra, el kala-azar, etc.

Hay un grupo de glomerulonefritis relacionadas con factores etiológicos endógenos, como en el caso del lupus eritematoso diseminado, en el cual se identifican anticuerpos antinucleares o

TABLA IX

FACTORES ETIOGENICOS
EXOGENOS

DROGAS: Sueros, toxoides, vacunas, otros (Au)

BACTERIAS: (glomerulonef. agregada)

Streptococo; Stafilococo; Corynebacterium; Enterococo; Salmonella; Treponema.

VIRUS: B-hepatitis; del sarampión; del linfoma de Burkitt; adenovirus; virus Echo (tipo 6 y 9).

PARASITOS: Plasmodium, Schistosoma; Toxoplasma; Filaria.

NO IDENTIFICADOS: endocarditis; lepra; Kala-azar; dengue; paperas; varicela, coriomeningitis linfocítica; mononucleosis infecciosa; síndrome de Guillain-Barré.

en las tiroiditis, en las que el agente etiológico sería la misma tiroglobulina.

En otras enfermedades sistémicas la glomerulonefritis constituye parte adicional del complejo cuadro clínico y patológico, como en el caso del mismo lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, la endocarditis subaguda y otras, en las cuales se encuentra una glomerulonefritis de tipo proliferativo.

b.— GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPO ANTIMEMBRANA.—

Esta modalidad histopatológica es poco frecuente, corresponde al 5% de las glomerulonefritis (Wilson y Dixon, 1973). En la tabla X se mencionan algunos datos sobresalientes. Por lo menos en el 50% de los casos el ataque inmunológico se limita al glomérulo, mientras en otros, por reacción cruzada, afecta también al epitelio pulmonar, produciéndose un síndrome parecido al de Goodpasture. En este caso la glomerulonefritis se acompaña de síntomas pulmonares, como deficiencia respiratoria, presencia de sangre en el esputo, etc.. Desde luego hay que tener presente que el síndrome de Goodpasture puede producirse no sólo por el mecanismo de inmunidad celular sino también por complejos inmunes. Por otra parte el anticuerpo, que originalmente es antiepitelio pulmonar, y produce lesiones pulmonares, secundarias a inhalación de hidrocarburos o infecciones por virus, como el de la influenza tipo A—2 u otras causas, probablemente

TABLA X

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS (Ac) — ANTIMEMBRANA BASAL

Ac-antimembrana se detecta en suero (80%)

Mayoría de casos IgG (raro IgA o IgM)

Depósito de Ac y complemento en forma lineal a lo largo de membrana

Corresponde a 5% de glomerulonefritis

Modalidad clínica:

a) Renal (50% de casos)

b) Renal-pulmonar (Síndrome de Goodpasture)

Tipo histopatológ.: proliferativa

debido a cierta afinidad de receptores de la membrana glomerular y el epitelio pulmonar, puede también atacar a la membrana basal glomerular y por consiguiente, en este caso, la glomerulonefritis, de tipo auto-inmune, es un proceso adicional al del ataque inmunológico originado en el pulmón.

AFECCIONES HUMANAS CON PARTICIPACIONES DEL CIS

Hay otras afecciones humanas en las que el mecanismo inmune de formación de complejos solubles que activan al complemento es un hecho más dentro del complejo cuadro patogenético y

clínico (Fye y Moutsopoulos, 1978). Entre estas afecciones caben mencionarse las siguientes:

- a) Artritis reumatoidea
- b) Fiebre reumática
- c) Lupus eritematoso diseminado o sistémico
- d) Síndrome lupoide por drogas

a) ARTRITIS REUMATOIDEA.—

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica recurrente, caracterizada por un proceso inflamatorio generalizado, pero que afecta de modo marcado las articulaciones, comenzando por las pequeñas articulaciones distales de manos y pies, para avanzar en forma centrípeta. El ataque inmunológico es múltiple y a más del proceso inflamatorio, se agrega necrosis, con deformación de las articulaciones, vasculitis, atrofia de la piel y los músculos y presencia de nódulos subcutáneos; linfadenopatías, esplenomegalia y leucopenia. Los aspectos inmunológicos de esta afección han sido ampliamente estudiados en años recientes (Hollander y colab., 1965; Franco y Schurr, 1971; Johnson y colab., 1977; Hasselbacher y Lekoy, 1974; Ziff, 1974).

En la Tabla XI se menciona algunos de los hechos inmunológicos sobresalientes. Hay elevación de las inmunoglobulinas en el suero sanguíneo, al propio tiempo que se detectan depósitos de complejos inmunes y complemento a nivel de las sinoviales con disminución de la concentración del com-

TABLA XI ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Concentración de Igs elevada
Infiltr. de linfoc. y plasmocit. en lesiones sinoviales. Células RA.
Plasmoc. produce IgG que organismo reconoce como extraño
Depósitos sinoviales de Igs y Complemento (C).

Disminución de C en líquido sinovial
Exud. sinovial contiene inclusiones de Igs

En mayoría (70%) hay en suero anti-IgG (Factor reumatoid. 19S y 7S IgM y 7S IgG)

FR no inicia inflam. pero contribuye a mantenerla 10—15% depósito de solo C (posible activación alternativa).

plemento en el líquido sinovial, lo que seguramente se debe a su utilización o consumo. En un 70% de las artritis reumatoideas se detectan anticuerpos anti-IgG especialmente del tipo 19S y 7S IgM y también 7S IgG, que constituyen el denominado "factor reumatoid" (FR) (Abruzzo y Heimer, 1974; Pope, Teller y Mannik, 1974).

Es probable que en un cierto momento de la evolución de la artritis reumatoidea, cuando esta no es desde su inicio una enfermedad auto-inmune, una IgG ligada o no a un antígeno y al complemento deje de ser reconocida por el sistema de memoria inmune como una sustancia propia del organis-

mo y por lo tanto se produzcan anticuerpos, anti-IgG especialmente del tipo IgM, pero también del tipo IgG mismo; anticuerpos que al reaccionar con la IgG que se está produciendo como consecuencia de la agresión inmune, forman complejos solubles que, a su vez, activan el complemento y por tanto amplifican la respuesta inflamatoria. En otras palabras, si la enfermedad no se inició como una afección auto — inmune, llega a adquirir secundariamente, estas características. El factor reumatoideo, según parece, no inicia la enfermedad reumática, pero tiende a amplificarla y a perpetuarla. El hecho de que en no más del 70% de las artritis reumatoideas se identifique el FR indica, que este mecanismo adicional no es indispensable en todos los casos. Por otra parte hay que considerar que entre el 10 al 15% de pacientes presentan en sus membranas sinoviales sólo depósitos de complemento y no de complejos inmunes, lo que podría interpretarse en el sentido de que en algunos, la activación del complemento se realiza por la vía alternativa, sin la participación de los complejos inmunes. Finalmente conviene tener presente que el llamado “factor reumatoideo” no es exclusivo ni patognomónico de la artritis reumatoidea.

Se encuentra también (Tabla XII) en el 5% de individuos normales, cosa que revelaría que los pacientes “normales” en algún momento han producido auto-anticuerpos, por más que no se hayan notado manifestaciones clínicas evidentes; el FR también se encuentra en otras enfermedades infec-

TABLA XII

REACCION POSITIVA AL FACTOR REUMATOIDEO SE REGISTRA TAMBIEN EN:

5% de normales

Afecciones del tejido conjuntivo

Tuberculosis pulmonar

Sífilis

Lepra

Sarcoidosis

Leishmaniasis

Endocarditis bacteriana

ciosas y parasitarias, de nuevo, permitiendo interpretar en el sentido de que afecciones que se inician por el mecanismo de complejos inmunes solubles pueden, en un cierto momento, transformarse parcialmente, en enfermedades auto-inmunes. En cambio, no se encuentra el FR en las así llamadas enfermedades “equivalentes” de la artritis reumatoidea, como son: la artritis reumatoidea juvenil (Bianco y colab., 1971; Casabro, Katz y Maltz, 1971; Bujak y colab. 1974), la espondilitis anquilosante (Calabro y Maltz, 1970), la artritis soriásica (Baker y colab., 1963), la artritis acompañada de colitis ulcerativa y otras afecciones.

En la sangre de algunos pacientes es posible identificar una célula muy parecida a la célula LE del lupus eritematoso y que, en este caso concreto, ha recibido el nombre de “ragocito” (nom-

bre derivado de las letras iniciales de reumatic arthritis). La presencia del *ragocito* es indicativo de que en ciertos casos de artritis reumatoidea se producen también anticuerpos antinucleares. Sobre este aspecto volveremos al referirnos al lupus eritematoso diseminado. En la tabla XIII se enumeran algunos hechos clínicos sobresalientes de la artritis reumatoidea.

TABLA XIII

ARTRITIS REUMATOIDEA: ASPECTOS CLINICOS

Frecuente entre 20—40 años de edad
Síntomas articulares: dolor, dificultad, inflamación, edema, deformación.

Manifestac. extraarticulares

25% subcutáneo, periostial

15% pulmonar

Variedades clínicas

(Síndrome de Filtray, AR+, esplenomegalia y leucopenia).

Finalmente hay que mencionar que es posible provocar la formación de anticuerpos anti-IgG, en animales de laboratorio, en forma parecida a lo que sucedería en la patología humana. Por lo menos hay dos técnicas, la una tomando la propia IgG del animal de experimentación y agregándole el adyuvante de Freund, en inmunización prolongada, llega a producirse la anti — IgG y la otra técnica consiste en inmunización prolongada con productos bacterianos derivados de la *E. coli*, el *B. subtilis*, etc.

b) FIEBRE REUMATICA

La fiebre reumática es una afección inflamatoria multisistémica pero en la que se afectan principalmente el corazón y las articulaciones. En la tabla XIV se enumeran algunos hechos sobresalientes.

La enfermedad aparece casi siempre, después de una infección por estreptococo del tipo A. (Reed y colab., 1974; Spagnulo, Pasternak y Taranta, 1971). En más o menos el 50% de pacientes hay el antecedente de infecciones orofaríngeas repetidas; desde luego hay que recordar que las infecciones orofaríngeas, sobre todo en los niños, son muy frecuentes tanto por estreptococo como por otras bacterias. Del total de infecciones orofaríngeas sólo del 2 al 4% llegan a presentar manifestaciones de fiebre reumática.

En el suero de los pacientes con fiebre reumática se identifican anticuerpos contra varios de los antígenos del estreptococo, con la circunstancia de que estos anticuerpos tienen también actividad antimiocárdica (Hess y colab., 1964). Se ha encontrado que hay reacción cruzada entre los carbohidratos del estreptococo A y las glicoproteínas cardíacas, así como entre la hialuronidasa del estreptococo y los polisacáridos de los mamíferos. Se considera que uno de los anticuerpos contra el estreptococo A, puede reaccionar, de modo cruzado, con el tejido cardíaco (especialmente las miofibrillas), también contra el músculo liso de los vasos, el endocardio y endote-

TABLA XIV

FIEBRE REUMATICA

1. Presencia de autoantic. contra tej. cardíaco y Strept. A. (80% de pacientes y 60% en remisión)
2. Depósito de Igs y C en miocardio (IgG en válvulas)
3. Aparece después de infección orofaríngea repetida, por Strep. A.
4. Reacción cruzada de Ac anti-streptoc. A con antíg.
5. Enfer. inflamatoria multisistémica
6. Proteína M de Strept. A produce alergia tardía.

SINTOMAS Y SIGNOS

Mayores

- Carditis (30 — 40%)*
- Poliarteritis (30 — 50%)
- Eritema marginado (5 — 10%)
- Nodulos subcután. (5%)
- Corea de Sydenham (5%)

Menores

- Fiebre, anorexia, náusea (100%)
- Aumento sediment. hemat., leucocitosis. (90 — 100%)
- PCR (90 — 100%)
- Prolongac. P—R en ECG.

* Por ciento de pacientes

lios vasculares, con lo cual las lesiones son múltiples, de localizaciones variadas, pero con predominio de alteración a nivel del corazón y las articulaciones. También la fiebre reumática entraría dentro de la categoría de enfermedad auto-inmune (Kaplan y Fren-gley, 1969), a través del mecanismo mencionado, aunque todavía no puede descartarse el que complejos inmunes solubles puedan disparar el mecanismo de producción de anticuerpos anti-IgG, como se ha mencionado en otras enfer-

medades por complejos solubles. También hay que mencionar en el caso de esta enfermedad que en aproximadamente un 20% de los pacientes no se encuentra el anticuerpo anti-IgG y que, por otra parte, algunas de las manifestaciones clínicas pueden deberse a otros mecanismos inmunes; uno de los antígenos de la pared celular del estreptococo tiene actividad linfo-mitógena y la proteína M de dicha bacteria es capaz de producir alergia de tipo tardío.

c) LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO (LED).—

El lupus eritematoso diseminado es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica, con localizaciones en especial en las serosas, en articulaciones, en el glomérulo y en la piel. (Dubois, 1974). En la Tabla XV se mencionan algunos datos importantes.

Habiendo sido la primera entidad caracterizada como enfermedad auto-inmune, tiende a considerársele como el prototipo de este tipo de afecciones. El LED se caracteriza por profundos y variados trastornos inmunológicos, con producción de anticuerpos contra varias células y elementos celulares (Rothfield y Stoller, 1967; Attias, Sylvester y Talal, 1974; Keefe y colab., 1974; Reichlin y Mattioli, 1974; Netman, Kurufa y Tun, 1975) particularmente contra los ácidos desoxiribonucleicos

(DNA) tanto de una como de dos cadenas, también contra los ácidos RNA, contra linfocitos así como contra algunos virus. Esto último ha dado lugar a especular en el sentido de que el lupus estuviese, por lo menos en su iniciación, ligado a la presencia de ciertos virus.

En el 30% de los pacientes la reacción al látex es positiva, es decir está presente el factor reumatoideo, lo que revela la presencia de anticuerpos anti-IgG.

En la mayoría de los pacientes se halla presente en la sangre circulante la llamada célula LE, que no es otra cosa que el leucocito que ha englobado a una o más masas compuestas por IgG que ha reaccionado con las cadenas de DNA de núcleos de otros leucocitos lesionados, en especial linfocitos y ha fijado complemento, con la consiguiente destrucción de la estructura normal

TABLA XV

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO (LED.)

Prototipo de enfermedad autoinmune
Células LE
Alta concentrac. de Igs. antinucleares
(Anti DNA y anti RNA)
Déficit sérico de complemento
Depósito de complej. y C en vasos
(dermis-epidermis)
Otros auto-Ac (antilinfocit., etc.)
30% son también latex. positivos.
Etiología: desconocida

Aspectos clínicos:

Eritema simétrico, atrofia piel.
urticaria, anemia (85%)
Poliartralgia (80-90%)
Poliserositis (pleura, pericardio)
Glomerulonefritis (75%)
Alteración mucosas (15)
Miocardio
Otras localizaciones

de la cromatina, constituyéndose una masa amorfa. Estas masas cromatínicas pueden formar rosetas en torno a neutrófilos o aparecer libres en el plasma. Pero la célula LE no es exclusiva ni patognomónica del lupus eritematoso diseminado, aparece también, aproximadamente, en el 15% de pacientes con artritis reumatoidea, en el escleroderma, en la polidermatomiositis.

A más de los auto-anticuerpos ya mencionados anteriormente, en el LED, pueden encontrarse anticuerpos anti-eritrocíticos, anti-trombocíticos, anti-tiroglobulina y contra elementos citoplasmáticos, como mitocondrias, ribosomas, lisosomas, etc.. Por último hay que mencionar que en el 10 a 20% de los pacientes la reacción serológica para sífilis (VDRL) es positiva.

El LED ha sido estudiado muy ampliamente durante las dos últimas décadas. Además se han desarrollado algunos "modelos" experimentales. De tales estudios se puede concluir: a) si bien es cierto que el LED es una enfermedad autoinmune (anticuerpos contra eritrocitos y producción de anemia y otros trastornos autoinmunes) la mayor parte de alteraciones patológicas se deben a complejos inmunes solubles (Rothfield y Stollar, 1976; Pekin y Zraifler, 1970; Petz y colab., 1971) y por tanto estaría mejor ubicada esta enfermedad entre los CIS; b) la etiología sigue desconocida pero se reconocen dos factores importantes: una condición o predisposición genética y factores "desencadenantes" ambientales entre ellos: drogas, estrógenos, luz ultravioleta.

d) SINDROME LUPOIDE POR DROGAS.—

Algunas drogas que aparecen en la tabla XVI producen un síndrome parecido, en algunos aspectos, al lupus eritematoso diseminado (Fye, Hara-lamos y Moutsopoulos, 1978). Hay que anotar que tanto este síndrome como la afección misma y también las otras enfermedades autoinmunes requieren de una condición genética especial y que no se desarrolla en cualquier individuo o en cualquier circunstancia.

Entre las drogas que con mayor frecuencia producen un síndrome lupoi-

TABLA XVI
SINDROME LUPOIDE POR DROGAS

(Eritema, artritis, artralgias, pero no glomerulonefritis)

Hidralazina y procainamida
Sulfas e isoniazida

Antibióticos: penicilina, estreptomicina, tetraciclina, griseofulvin

Analgésicos: salicilamida
fenilbutazona

Anticonvulsiv.: hidantoínicos,
trimetadione

Tiouracilos

Metil y levodopa

Anticonceptivos esteroidales.

deo se hallan la hidralazina y la procainamida. El síndrome es bastante conocido y está caracterizado por artralgias, artritis, eritema de la piel, sobre todo de la cara y zonas expuestas a la luz solar y menos frecuentemente fiebre y serositis, entre ellas pleuresía. En algunos casos también aparece nefritis y alteración del sistema nervioso central. De las diferentes drogas que producen este síndrome sólo la hidralazina parece capaz de inducir la

producción de anticuerpos contra la doble cadena de DNA. El síndrome usualmente desaparece un tiempo después de la suspensión de la administración de la droga. En algunos casos se habla, en forma muy ambigua, de reacción alérgica, cuando predomina sobre todo el eritema. Con el indiscriminado aumento del uso de medicamentos de síntesis, se prevé que esta lista de medicamentos continuará en aumento en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABRUZZO, J. L., HEIMER, R. (1974): IgG anti-IgG antibodies in rheumatoid arthritis and certain other conditions. *Ann Rheum Dis* 33:258.
- ANDRES, G. A., McCLUSKEY, R. T. (1975): Tubular and interstitial renal disease due to immunologic mechanisms. *Kidney Int* 7:271.
- ARBESMAN, C. E., KANTOR, S. Z., ROSE, M. R., and WITEBSKY, E. (1960): Serun sickness: Serologic studies following prophylactic tetanus antitoxin. *J. Allerg.* 31:257.
- ATTIAS, M. R., SYLVESTER, R. A., TALAL, N. (1972): Antibodies to reovirus RNA in SLE detected by a cellulose ester filter radioimmunoassay. *Arthritis Rheum* 15:428.
- AUSTEN, K. F. (editor), (1974): The immunobiology of complement. *Transplant Proc* 6:1.
- BAKER, H. GOLDING, D. M., THOMPSON, M. (1963): Psoriasis and arthritis. *Ann Intern Med.* 58:909.
- BIANCO, N. E. y Colab. (1971): Immunologic studies of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 14:685.
- BUJAK, J. G. y Colab. (1973): Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine* 52:431.
- CALABRO, J. J., MALTZ B. A. (1970): Ankylosing spondylitis. *N. Engl. J Med* 282:606.
- CALABRO j. J., KATZ R. M. MALTZ B. A. (1971): A critical reappraisal of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 74:101.

- COOPER, N. R. (1973): Activation of the complement system. Page 155 in: Contemporary Topics in Molecular Immunology. Vol. 2. Reisfeld R, Mandy W (editor). Plenum Press.
- COOPER, N. R. (1978): En: Basic and Clinical Immunology, Editado por H. H. Fudenberg y colab., p. 66. Lange Medical Publ. Los Altos, Calif.
- DIXON, F. J. (1971): En: Basic and Clinical Immunology, Editado por H. H. Fudenberg y colab., p. 253. Lange Medical Publ. Los Altos, Calif.
- DIXON, F. J., VAZQUEZ, J. J., WEIGLE, W. O. and COCHRANE, C. G. (1968): Pathogenesis of serum sickness. Arch. Path. 65:18.
- DIXON, F. J., FELDMAN, J. D., and VAZQUEZ, J. J. (1961): Experimental glomerulonephritis: The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J. Exp. Med. 113:899.
- DAY, N. K., GOOD, R. A. (1977): Biological Amplification Systems in Immunology. Plenum Press.
- DUBOIS, E. L. (Editor) (1974): Lupus Erythematosus, 2nd. ed. Univ. Southern California Press.
- FRANCO, A. E., SCHUR, P. H. (1971): Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis Rheum 14:231.
- FROHNERT, P. P., SHEPS S. G. (1967): Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. Am J Med 43:8.
- FELLNER, M. J., and BAER, R. L. (1967): Immunologic studies in patients with serum sickness-like reactions following penicillin therapy. J. Invest. Derm. 48:384.
- FYE, K. H. y Colab. (1977): Immune complexes in hepatitis B antigen — associated periarteritis nodosa. Am J Med 62:783.
- FYE, K. H., MOUTSOPOULOS, M. y TALAL, N. (1978): En: Basic and Clinical Immunology, Editado por H. H. Fudenberg y colab., p. 422. Lange Medical Publ. Los Altos, Calif.
- GERMUTH, F. G. Jr., RODRIGUEZ, E. (1973): Immunopathology of the Renal Glomerulus: Immune Complex Deposit and Antibasement Membrane Disease. Little, Brown.
- GOTZE, O., MULLER-EBERHARD, H. J. (1976): The alternative pathway of complement activation. Adv Immunol 24:1.
- HASSELBACHER, P. LeROY, E. C. (1974): Serum DNA binding activity in healthy subjects and in rheumatic disease. Arthritis Rheum 17: 63.
- HESS, E. V. y colab. (1964): Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases. J. Clin Invest 43: 886.
- HOLLANDER, J. L. y colab. (1965): Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. Ann Intern Med 62:271.

- JOHNSON, J. S. y colab. (1973): Rheumatoid arthritis 1970-1972. *Ann Intern Med* 78:937.
- KAPLAN, M. H., FRENGLEY, J. D. (1969): Autoimmunity to the heart in cardiac disease: Current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and postinfarction syndromes and cardiomyopathies. *Am J. Cardiol* 24: 459.
- KASHIWAGI, N., BRANTIGAN, C. O., BRETTSCHEIDER, L., GROTH, C. G., and STARZL, T. E. (1968): Clinical reactions and serologic changes after the administration of heterologous antilymphocyte globulin to human recipients of renal homografts. *Ann. Intern. Med.* 68:275.
- KEEFFE, E. B. y colab. (1974): Antibody to DNA and DNA-anti DNA complexes in cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 80:58.
- KNIKER, W. T. and COCHRANE, C. G. (1968): The localization of circulating immune complexes in experimental serum sickness: The role of vasoactive amines and hydrodynamic forces. *J. Exp. Med.* 127:119.
- MACKENZIE, G. M. and HANGER, F. M. (1930): Serum disease and serum accidents. *J.A.M.A.* 94:260.
- MÖLLER, G. (editor) (1976): Biology of complement and complement receptors. *Transplant Rev.* 32:1.
- NOTMAN, D. D., KURATA, N., TAN, E.M. (1975): Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Intern Med* 83:464.
- ORTIZ, F. (1966): Serum sickness in man: Serologic studies in a case due to rabbit serum. *J. Allerg.* 37:274.
- PEKIN T. J., ZVAIFLER, N. J. (1970): Synovial fluid findings in SLE. *Arthritis Rheum* 13:777.
- PEREZ, T. H. (1979): En: Alergia e Inmunología en la Clínica. Editor: J. L. Cortés; Clínica de Alergia S. A., México.
- PETZ, L. D. y colab. (1971): Serum and cerebral spinal fluid complement and serum autoantibodies in SLE. *Medicine* 50:259.
- POPE, R. M., TELLER, D. C., MANNIK, M. (1974): The molecular basis of self-association of antibodies to IgG (rheumatoid factors) in heumatoid arthritis. *Proc. Natl Sci USA* 71:517.
- READ, S. E. y colab. (1974): Cellular reactivity studies to streptococcal antigens: Migration inhibition studies in patients with streptococcal infections and rheumatic fever. *J Clin Invest.* 54:439.
- REICHLIN, M. MATTIOLI, M. (1973-1974): Antigens and antibodies characteristic of SLE. *Bull Rheum Dis.* 24:756.

- RICH, A. (1974): Hypersensitivity in disease, with especial reference to periarteritis nodosa, rheumatic fever, disseminated lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Harvey Lec. 42:106.
- ROTHFIELD, N. F., STOLLAR, B.D. (1967): The relation of immunoglobulin class, pattern of antinuclear antibody and complement fixing antibodies to DNA in sera from patients with SLE. J. Clin Invest 46: 1785.
- SPAGNULO, M. PASTERNAK, B. TARANTA, A. (1971): Risk of rheumatic fever recurrences after streptococcal infections: Prospective study of clinical and social factors. N Engl. J. Med 285:641.
- STITES, D. P. y CALDWEL, J. L. (1978): En: Basic and Clinical Immunology, Editado por H. H. Fudenberg y colab., p 141. Lange Medical Publ. Los Altos, Calif.
- VARIOS, (1960): Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel: Treatment of polyarteritis nodosa with cortisone: Results after three years. Br Med J 1:1399.
- VOGT, W. (1974): Activation, activities and pharmacologically active products of complement. Pharmacol Rev. 26:125.
- WILSON, C. B.; GOLBUS, S. M.; WARD, D, M.; WOODROFFE, A. J.; BORDER, W. A. (1978): En: Basic and Clinical Immunology, Editado por H. H. Fudenberg y colab., p. 554. Lange Medical Publ. Los Altos, Calif.
- WILSON, C. B., DIXON, F. J. (1973): Anti-glomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis. Kidney Int. 3:74.
- ZIFF, M. (1974): Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. Arthritis Rheyn 17:313.