

trabajo". Otro grupo, con iguales diferencias entre el carácter profesional o no, sería el de las "intoxicaciones profesionales". Este grupo, muy numeroso, es el que necesita mayor atención por parte del médico que pretenda ponerse al tanto de la Patología del trabajo. Incluiría el tercer grupo "infecciones y parasitismos" y el cuarto las "dermatosis profesionales" y la "oncología profesional".

Una primera división de las tecnopatías resalta sin gran esfuerzo, cuyo verdadero sentido y justicia expresiva no debemos olvidar si queremos hablar con propiedad: enfermedades profesionales y enfermedades del trabajo. Todas se adquieren en el trabajo, pero tienen las "profesionales" un rango especial señalado por el legislador, de las cuales derivan situaciones jurídicas precisas y permanentes. Es ya clásica en nuestra legislación la silicosis, siempre enfermedad del trabajo, y convertida en enfermedad profesional cuando fué reconocida y amparada por la ley.

El productor que trabaja en la industria del anhidrido arsenioso, al formular este juicio tenemos exclusivamente en cuenta nuestra experiencia de la Soterraña, se intoxica lenta y progresivamente, siendo su manifestación más ostensible, y en el tiempo por nosotros observado muchas veces la única, la dermatosis, remitiendo estos procesos con el alejamiento del tóxico, si bien requieren tratamiento médico. Dado el corto espacio de tiempo que hace que iniciamos estos estudios, unido a la variabilidad

del personal, así como a las dificultades para observar sistemáticamente a los obreros fuera del período de baja, hace que no podamos en la actualidad decidirnos a su definitiva catalogación. Ulteriores estudios, el tiempo y una más amplia estadística nos dirán si deben permanecer estas afecciones consideradas como accidentes del trabajo, bien reiterados y costosos por cierto, o han de pasar a engrosar alguno de los grupos de tecnopatías últimamente señalados.

Hoy no pasa de ser, en general, una toxicodermia, dermatitis estrictamente profesional—del trabajo diríamos mejor—, teniendo en cuenta que es necesario el apartamiento del tóxico para la curación, lográndose en general la total recuperación. Si desde el punto de vista de la medicina interna se producen lesiones irreparables—como en la silicosis—o prepara el terreno a infecciones crónicas, con disminución de la capacidad para el trabajo, para nosotros al menos es aún pronto para dictaminar.

#### BIBLIOGRAFIA

1. C. DEL PRADO.—Revista Minera, 6, 1853.
2. M. FUERTES ACEVEDO.—Minerología asturiana. Oviedo, 1884.
3. J. A. DE ARGUMOSA.—Rev. Clin. Esp., 33, 418, 1949.
4. J. A. DE ARGUMOSA.—Rev. Clin. Esp., 31, 267, 1948.
5. J. A. DE ARGUMOSA.—Rev. Clin. Esp., 39, 117, 1950.
6. J. A. DE ARGUMOSA.—Rev. Clin. Esp., 40, 184, 1951.
7. J. A. DE ARGUMOSA.—Rev. Clin. Esp., 41, 268, 1951.
8. J. A. DE ARGUMOSA.—Yatros, 27, 1949.

## ORIGINALS

### NEFRITIS SERICAS EXPERIMENTALES

C. JIMÉNEZ DÍAZ, M. MORALES PLEGUEZUELO,  
E. LÓPEZ GARCÍA y J. M. ALÉS.

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad  
de Madrid.

Poco después de conocerse el fenómeno de la anafilaxia se subrayó la posible relación con ella de los fenómenos que constituyen la llamada enfermedad del suero, y aunque posteriormente se han ido señalando las diferencias de mecanismo entre ésta y aquélla, tal y como se puede provocar en los animales, no hay duda de que existen ciertas relaciones en lo que se refiere a la viveza reaccional suscitada. La enfermedad del suero y la anafilaxia, aunque no procesos idénticos, tienen un parentesco que permite englobarlos, al lado de otros, dentro de los procesos hiperérgicos o de disreacción. Asimismo se sospechó un parentesco de mecanismo con ciertas enfermedades de la clínica humana. Entre éstas existe un grupo, el de las llamadas "enfermedades alérgicas" (asma, urticaria, edema angioneurótico, etc.), en las que el parecido con la anafilaxia resulta claro, so-

bre todo en cuanto a su etiología desencadenante: procesos ligados a una sensibilización y cuya sintomatología puede despertarse por la presencia de un antígeno, que no provoca en cambio nada en los sujetos no sensibles. Pero la importancia que tuvo conocer la anafilaxia no se limita a estas enfermedades alérgicas, sino que permitió conocer las características principales de la reacción de los tejidos al choque antígeno-anticuerpo y sus consecuencias lesionales, su expresión anatomopatológica. De aquí que al lado del aspecto etiológico promueva nuestro interés la "reacción alérgica" bajo el terreno patogénico. Poco a poco ha ido ampliándose la aplicación del fenómeno anafiláctico a la Patología, que ya no se limita a enfermedades que se condicionan por una idiosincrasia, sino que se extiende a procesos en los que las lesiones ostentan similaridad con las que se pueden producir por sensibilización-desencadenamiento. Cuando hablamos de enfermedades alérgicas en un sentido estricto, nos referimos exclusivamente a las antes mencionadas, porque atendemos al aspecto etiológico: desencadenamiento por sensibilizantes; pero la alergia juega un papel importante en la energética de las enfermedades, valga, como ejem-

plo, el papel de la alergia en las infecciones, y asimismo en la producción de las lesiones que caracterizan a numerosas y muy diversas enfermedades. En éstas, el mecanismo hiperreactivo, o hiperérgico, entra en juego, aunque no pueda asegurarse que lo haga por una acción antígeno-anticuerpo, pues sabemos cómo acciones físicas (frío), hormonales, tóxicas (histami-

fermedades de la patología humana: al lado de la enfermedad reumática en el mesénquima articular, en el endo- y en el miocardio, lesiones de los vasos coronarios y la aorta y procesos similares a la panarteritis nudosa.

En su conjunto, el proceso obtenido experimentalmente, así como estas enfermedades humanas, dejan destacar dos tipos de lesiones: las del tejido conectivo y las de los vasos. En cuanto al primero, destaca la alteración de la sustancia fundamental, adoptando el cuadro de la llamada "degeneración fibrinoide", que aparece en la íntima y en la media de las arterias, en el endocardio y en general en el mesenquima de los órganos. Poco a poco en otros procesos patológicos, aparte del reumatismo y la periarteritis nudosa, se fué describiendo la degeneración fibrinoide, por ejemplo, en el lupus eritematoso diseminado (MASUGI y YA-SHU<sup>7</sup>, POLLAK, BAEHR y KLEMPERER<sup>8</sup>). Y el parecido de las lesiones séricas con las que caracterizan a esas enfermedades hizo considerar como factor patogénico común de todas ellas a la alergia. No

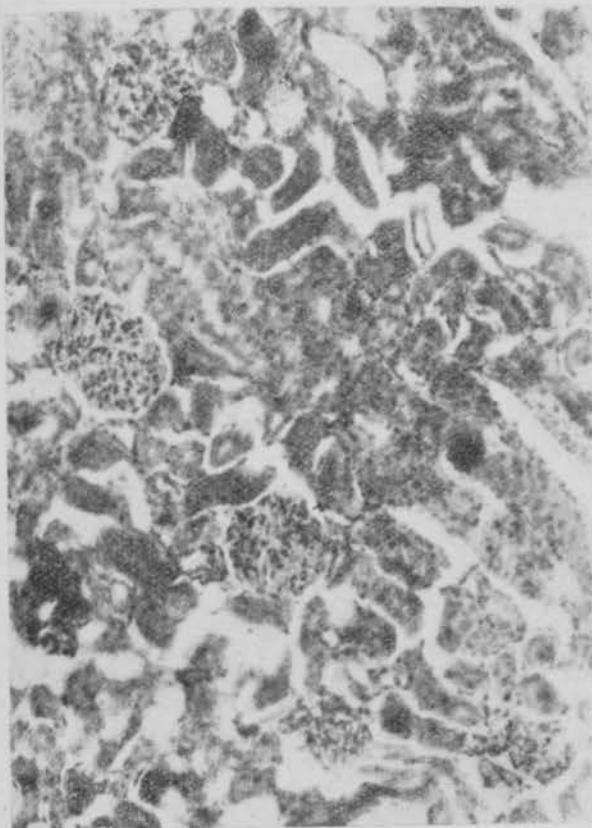


Fig. 1.

na, acetilcolina, venenos de serpientes), fermentativas (tripsinas) pueden producir resultados similares. Cuando hablamos de procesos alérgicos, en realidad no debemos pensar que hablamos de "enfermedades", ni siquiera de etiologías, sino de mecanismos. A través del mecanismo anafiláctico experimental hemos aprendido a conocer ciertas reacciones orgánicas; pero la multiplicidad de las maneras como pueden producirse resultados idénticos pone en duda si esas formas de reacción pueden auténticamente considerarse siempre como alérgicas, a menos de ampliar el término de alergia fuera el marco de una etiología antígeno-anticuerpo.

KLINGE<sup>1</sup> y VAUBEL<sup>2</sup> estudiaron en animales el efecto anatomo-patológico de las inyecciones de suero, describiendo las lesiones principalmente del mesénquima que pueden obtenerse, y señalando su similaridad con las del reumatismo, principalmente en el miocardio, en las articulaciones y en las arterias. Estudios ulteriores de diversos autores (APITZ<sup>3</sup>, ROESSLE<sup>4</sup>, BERGSTRAND<sup>5</sup>, RICH y GREGORY<sup>6</sup>) confirmaron la producción de lesiones múltiples, resultando las lesiones viscerales y de los vasos con imágenes que recuerdan sucesivamente diversas en-

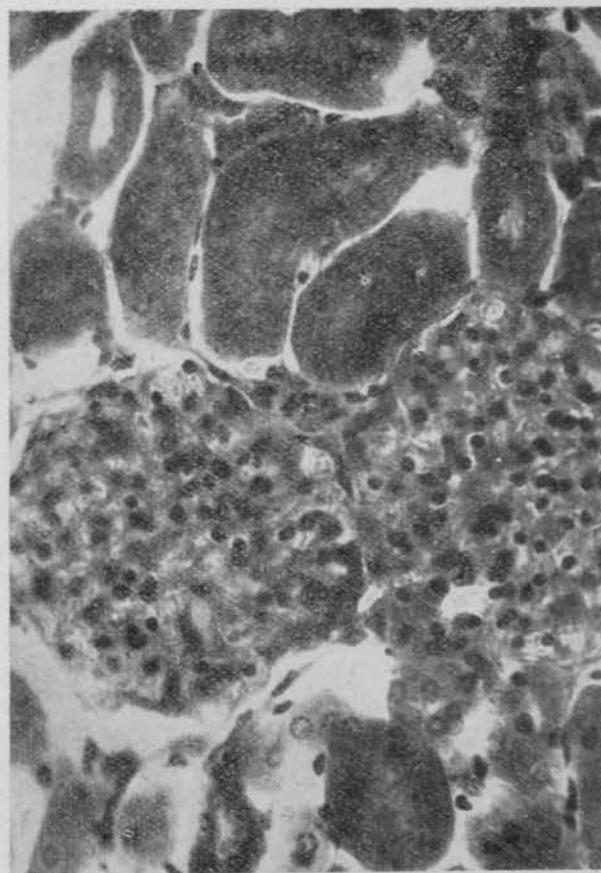


Fig. 2.

obstante, la coincidencia no basta para suponer un mismo mecanismo, y, como antes decíamos, por diversos medios se han podido producir lesiones en cierto modo similares, por ejemplo, las irrogadas por la DOCA (SELYE<sup>9</sup>, DARROW y MILLER<sup>10</sup>).

Por ser insegura esta asimilación patogénica, y por la participación dominante de la sustancia fundamental, extracelular, por KLEMPER-

RER y cols.<sup>11</sup> se sugirió el concepto de "enfermedades del colágeno", que es un término más general bajo el que pueden agruparse todas esas enfermedades sin que eso suponga una unidad etiológica, ni siquiera patogenética por el momento. Por otra parte, es también dudoso que las lesiones obtenidas, aunque denoten una similaridad que llama la atención, sean iguales

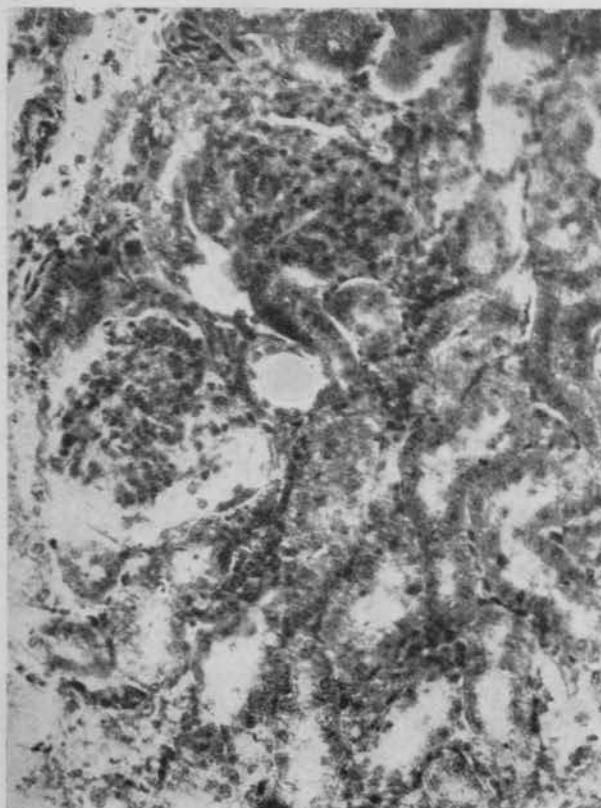


Fig. 3.

a las de las mencionadas enfermedades: el nódulo obtenido en el miocardio no es identificable con el nódulo reumático de Aschoff, por ejemplo.

Las lesiones más parecidas a las de la patología humana que han podido obtenerse por la hipersensibilidad provocada en los animales son, sin duda, las lesiones vasculares. Numerosos autores han hecho resaltar esta identidad (KLINGE, RICH y GREGORY; APITZ y, posteriormente, MORE y MAC LEAN, HOPPS y WISSLER<sup>13</sup>, FOX y JONES<sup>14</sup>), etc., etc. Pero, aun así y todo, en este caso particular de la panarteritis necrotizante, si se puede irrogar por sensibilización, también ha podido producirse por otros medios, verbigracia, por la hipertensión provocada comprimiendo los riñones con celofán (SMITH y ZEEK<sup>15</sup>) o con una dieta grasa e insuficiencia renal asociadas (HOLMAN<sup>16</sup>), e incluso mediante la extirpación bilateral de los riñones en perros que sobreviven merced a la diálisis peritoneal suficiente tiempo (GROLLMAN y cols.<sup>18</sup>).

En los últimos años diversos autores han estudiado las lesiones circulatorias y del riñón que pueden provocarse en animales (ratas y conejos, principalmente) por la inyección de sue-

ros heterólogos o de proteínas aisladas de los mismos. Así, entre los trabajos con suero, los de MORE y MAC LEAN<sup>12</sup>, MAC LEAN, FITZGERALD, YOUNGHUSBAND y HAMILTON<sup>19</sup>; EHRICH, SEIFTER, y FORMAN<sup>17</sup>, etc.; HAWN y JANEWAY<sup>20</sup> observaron, trabajando con fracciones proteicas del suero, que la albúmina produce más bien lesiones arteriales, en tanto que las globulinas lesionan dominanteamente el miocardio y los riñones. Posteriormente se ha producido también por otros autores el cuadro de lesiones angiomesenquimales utilizando la gamma globulina de suero de buey (MORE y WANGH<sup>21</sup>). Los resultados obtenidos guardan estrecha semejanza con los obtenidos por los sueros.

Por nuestra parte, hemos realizado una serie de estudios experimentales sobre conejos con inyecciones de sueros heterólogos, fijando nuestra atención dominante sobre las lesiones renales y endocárdicas. Como anteriormente habíamos estudiado<sup>22</sup> las nefritis por suero nefrotóxico (nefritis Masugi), nos ha parecido

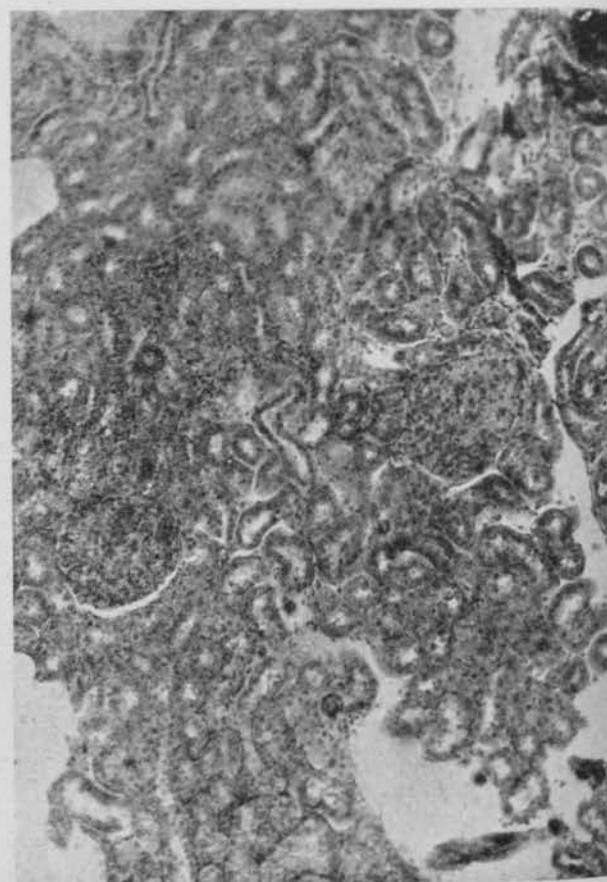


Fig. 4.

interesante comparar aquéllas con las que se producen por un suero heterólogo no anti-riñón y asimismo ver qué parecido ofrecen con las nefritis de la clínica humana.

#### TÉCNICA.

La producción de estos cuadros por sueros ha sido hecha según técnicas diferentes por los autores; así, MORE y MAC LEAN<sup>12</sup> emplearon en algunos animales in-

yección única de 10 c. c. de suero de caballo; en otros, inyecciones de la misma dosis cada 17-18 días, aumentándola a veces hasta 20 c. c., y poniendo el día antes 1 c. c. para evitar el choque sérico mortal. EHRICH y colaboradores<sup>11</sup> pusieron en una serie una sola inyección de 10 c. c. por kilogramo de peso, intravenosa, y en otra serie, suero de pato entre 1,8 y 4,2 por kilogramo, poniéndose dosis de 0,5 c. c. diariamente a grupos de conejos, unos durante tres, otros seis y otros trece meses, haciendo en alguno de los grupos nefrectomía a la mitad del tratamiento y en otro previamente a las inyecciones. En general, se ha seguido en todas esas experiencias el título de anticuerpos (precipitinas) en el suero y la cutirreacción para juzgar del establecimiento de la hipersensibilidad. Se ha visto ver que cuando no se desarrollan precipitinas la nefritis no se produce; en cambio la cutirreacción tiene menos valor, pues puede faltar en animales con precipitinas en los que se hacen además las lesiones. La existencia de una enfermedad del suero en los conejos inyectados, sin embargo se ve bien por la hiperemia difusa de las orejas, que toman un aspecto especial congestivo y edematoso, llamado por FLEISHER y JONES "aural flushing".

Nosotros hemos elegido una técnica de inyecciones repetidas, prolongadas, en dosis que no produzcan choque anafiláctico, y frecuentes por la misma razón. Así, hemos puesto a nuestros conejos 1 c. c. dia sí y otro no durante un tiempo que duró entre 66 y 220 días; un solo animal tuvo un choque anafiláctico, del cual murió; otro, murió de un parto; los restantes fueron man-

ry-Heidenhain y los métodos de plata, doble impregnación, de Del Río-Hortega para el estudio de la reticulina.

#### EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS.

Nosotros hemos obtenido resultados positivos, en lo referente a lesiones renales, en el 91,7 por 100, proporción mayor que otros auto-

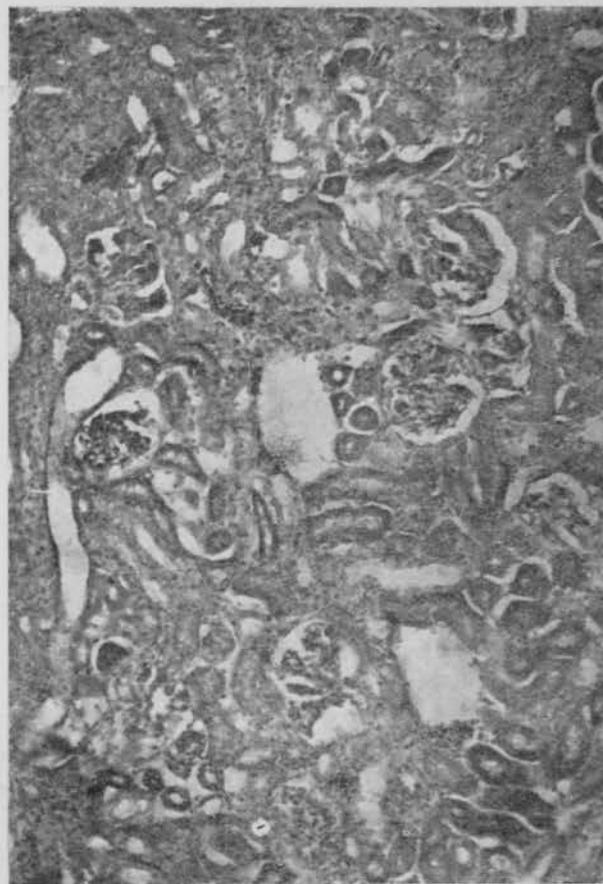


Fig. 6.

res, quizás por la reiteración de las inyecciones tan prolongadamente. Las lesiones halladas no se parecen a las que en rara ocasión pueden verse en conejos espontáneamente. Su carácter y la frecuencia de presentación nos garantizan que son debidas a las inyecciones del suero.

En el análisis individual, caso por caso, se ven lesiones comunes a varios y algunas diferencias, en los aspectos de algunos casos, que no sabemos a qué atribuir; no están relacionadas esas diferencias con el tiempo transcurrido desde la última inyección hasta el momento de ser sacrificados, ni tampoco con claridad al tiempo que llevaban recibiendo las inyecciones. En un grupo de cuatro conejos en que se dejó transcurrir un período de dos meses desde las inyecciones hasta la muerte, se ven lesiones menos intensas; evidentemente, los tubos están bastante bien, regenerados, y los glomérulos aparecen más normales. No hemos encontrado en estos animales ninguno con cuadro histológico de esclerosis renal; por el contrario, los fenómenos intersticiales eran más visibles en ani-

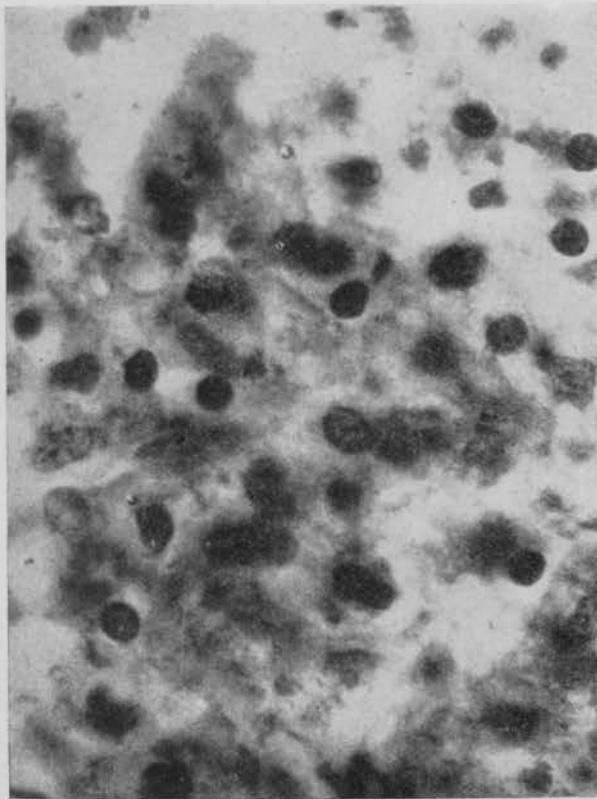


Fig. 5.

tenidos con la dieta mixta habitual en relativamente buen estado, siendo sacrificados después de un intervalo de 5-10 días sin inyectarlos. En una parte de ellos se investigó, demostrándose, la albuminuria, y se estudió la urea en la sangre, viéndose aumentos que espontáneamente se redujeron.

Al final de la experiencia los animales eran sacrificados por golpe y rápidamente hecha la autopsia, obteniéndose los órganos; los riñones eran tomados en formal como fijador. Las técnicas empleadas en el estudio histológico han sido la hematoxilina-eosina, el v. Gieson, el método del peryódico de Schiff (PAS), el Mallo-

males muertos en fase de inyección. Esto nos hace decir que la lesión es reversible; en algunos animales en que se siguieron los valores de urea en la sangre se vió, después de haber alcanzado cifras altas en plena fase de experiencia, descender éstas hasta normalizarse después de suprimido el tratamiento. Nos ha parecido extraordinario, dada la intensidad de las lesiones vistas en los sacrificados en la fase de inyección, que éstas pudieran remitir, y nos ha

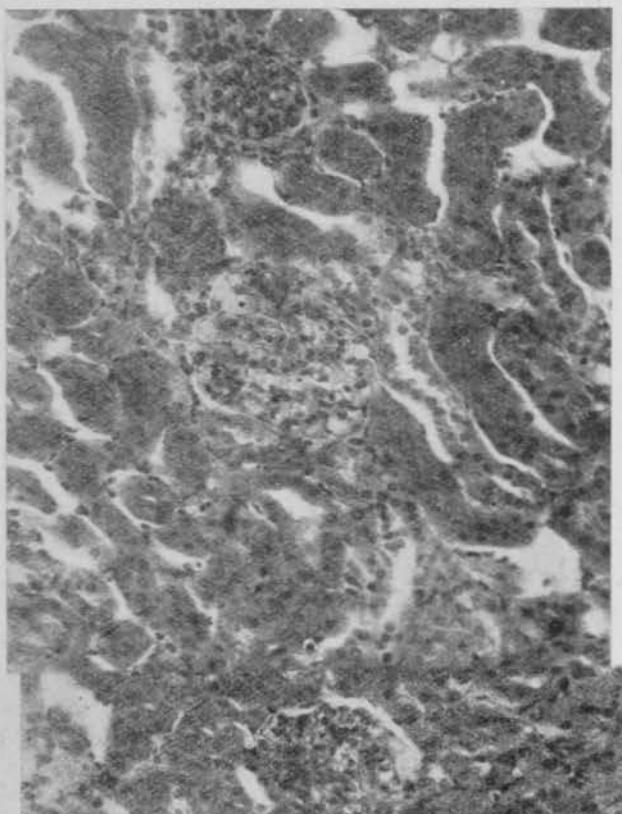


Fig. 7.

sorprendido mucho, por consiguiente, ver que esto era, sin embargo, posible. Con lesiones renales de intensidad grande al examen histológico, los animales seguían viviendo con un aspecto bastante bueno. Sólo dos conejos murieron: uno, por choque anafiláctico después de una de las inyecciones, y otro, por un parto; a otro animal se le sacrificó porque presentaba un absceso y estaba desnutriendose mucho. Esclerosis renales, mortales, progresivas, que siguieran en marcha evolutiva después de suprimidas las inyecciones, nosotros no hemos visto en ninguno de nuestros animales.

El aspecto macroscópico de los riñones era poco patológico; generalmente aparecía rojo, congestivo, con puntitos de sangre en el corte, y en algunos animales edematosos a presión dentro de la cápsula. Para exponer los datos obtenidos, creemos mejor hacerlo sucesivamente sobre los glomérulos, los tubos y el tejido intersticial.

a) Los glomérulos presentaban variada intensidad de lesiones; en una parte de los casos, el hecho más notable era la gran hiperemia con

dilatación de las asas, que aparecían totalmente llenas de hematíes apretujados, constituyendo densos paquetes: son los que hemos llamado "glomérulos fresa", de los que vemos ejemplo en la figura 1; el rojo de la sangre, las asas muy llenas, que ocupaban todo el espacio de la cápsula de Bowmann, y el aumento de núcleos bien visible, contribuían a dar a los glomérulos este aspecto de "fresa". En mayor detalle (figura 2), estos glomérulos ofrecen un aumento notable de núcleos epiteliales y endoteliales, y el espacio entre las asas y con frecuencia la luz de la cápsula de Bowmann contienen sangre o plasma. En otras ocasiones la lesión capilar es mucho más intensa a juzgar por la gran hemorragia entre las asas y en la cápsula; en estos casos además se pueden ver algunas hemorragias en las proximidades de arteriolas y capilares fuera del glomérulo. En la figura 3 se ve este tipo de lesiones, que en algunos casos son tan intensas que aparecen los glomérulos desorganizados totalmente. No sólo están las asas

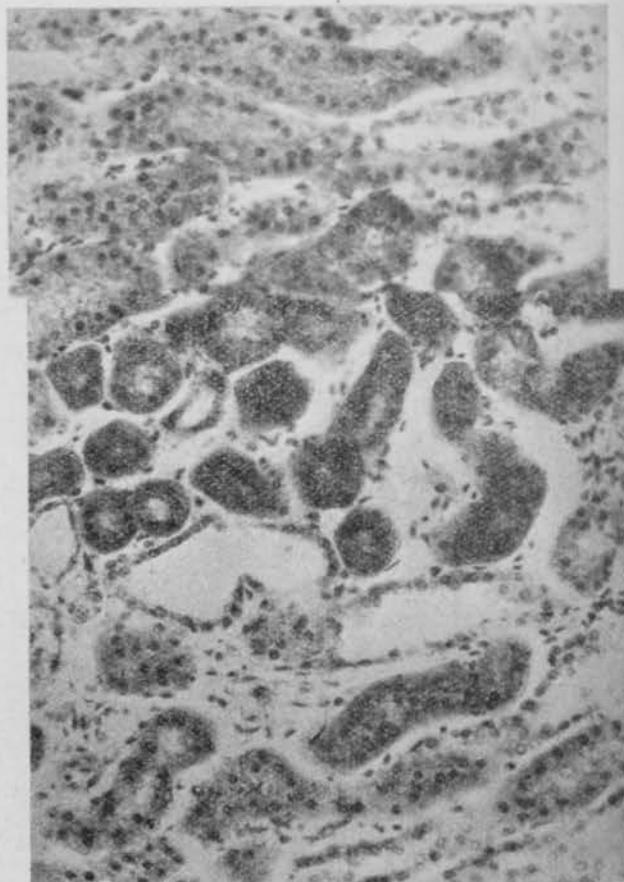


Fig. 8.

fundidas y no pueden reconocerse como individualizadas, sino que parecen rotas con numerosos hematíes sueltos en la cápsula, a la cual algunas asas se adhieren. Estas lesiones, más el gran aumento de núcleos y el aumento de los endotelios capilares, sin duda tumefactos, hidrópicos, componen un conjunto de verdadera necrosis de las asas; constituyen un verdadero proceso de "glomerulolisis", según la expresión que solemos emplear, y en las figuras 4 y 5 (en

ésta en mayor detalle) pueden verse ejemplos de este impresionante tipo de lesión. A veces, dándonos la impresión de que se trata de un estadio ulterior de la glomerulolisis, vemos capilares retraídos y sólidos como un cordón de células y el glomérulo puede quedar reducido a unas cuantas arborizaciones de estas ristras como un pílico (fig. 6). Generalmente hay en tal fase una proliferación del epitelio capsular y media luna epitelial más o menos espesa. Estos son los que llamamos "glomérulos quemados". Las lesiones glomerulares, como se ve, ofrecen diferentes grados de intensidad, desde la hiperemia a la hemorragia y a la lisis, bajo esos aspectos de glomérulos fresa, glomerulolisis y glomérulos quemados que hemos ido describiendo. En algunos animales, se ha tratado siempre de conejos que llevaban más tiempo, hemos visto asas ocluidas con isquemia al lado de otras hiperémicas congestivas (fig. 7); pensamos que se trata de una fase ulterior de recuperación incompleta, permaneciendo la isquemia en virtud de la compresión del asa por la proliferación de células, principalmente endo-

pecto de los segmentos principales, que gruesos y fuertemente hipercrómicos ofrecían un resalte notable en los campos histológicos. Es el mismo aspecto que hemos visto en nefritis por tóxicos (<sup>24</sup> a, b y c): uranio, aloxana o safra-nina. Para nosotros se trata de imágenes de tubos regenerados; nunca en este grupo de experiencias hemos visto esas necrosis de los tubos que encontramos en la nefritis Masugi <sup>23</sup>, seguramente porque no hemos sacrificado nin-



Fig. 9.

teliales y del mesangio. Nunca hemos visto esa isquemia generalizada señalada en la nefritis humana, y también por MASUGI <sup>23</sup> en la nefritis por suero nefrotóxico. En las observaciones muy precoces, a tiempos variables, en nefritis con suero nefrotóxico que anteriormente hemos publicado <sup>22</sup>, tampoco hemos visto esa isquemia como fenómeno inicial.

b) *En los tubos*, lo que más ha llamado nuestra atención ha sido la diferencia de as-

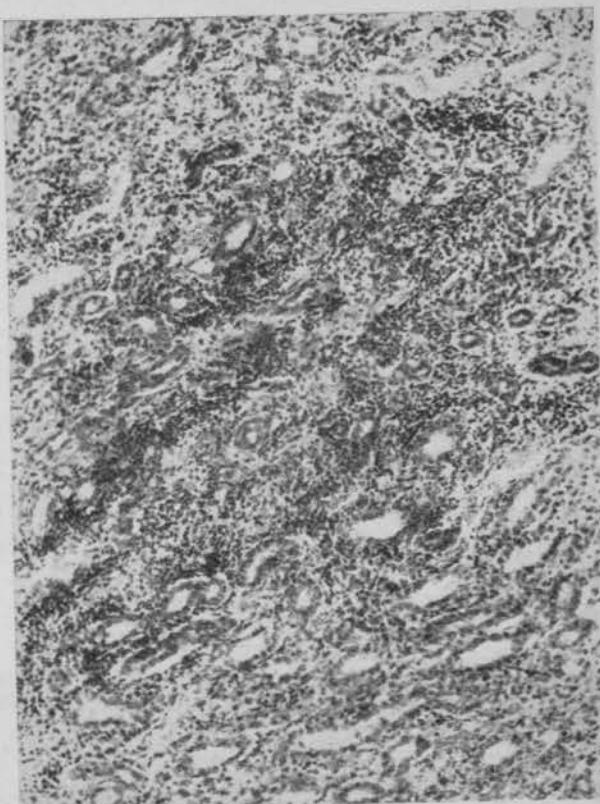


Fig. 10.

gún animal después de las primeras inyecciones en el grupo de experiencias actual; pero seguramente han debido existir, a juzgar por el aspecto regenerativo de las células tubulares, la existencia de insulas de epitelio tubular que parecen macizas, y la observación de regeneración en algunos casos con yemas intratubulares así como alguna mitosis. Las figuras 8 y 9 presentan estos hechos. El choque sérico debe producir, pues, necrosis tubulares fácilmente reversibles, y sin duda la regeneración predomina y persiste a la larga de la experiencia, llenándose a una inmunidad del epitelio, o sea al mismo fenómeno de la "toxialepsia" que anteriormente hemos analizado en la respuesta a tóxicos <sup>25</sup>.

c) *En lo referente al mesenquima o intersticio renal*, encontramos lesiones que nos parecen del más alto interés; de una parte, hay infiltraciones celulares, y de otra, modificaciones en la reticulina y en la estructura de las basales. La infiltración celular aparece dominante en la corteza formando grupos (figura 10) a veces grandes y prefiriendo en ge-

neral los alrededores de los vasos y los glomérulos (fig. 11). Se integran por células redondas, de aspecto linfoide. En cuanto a la reticu-

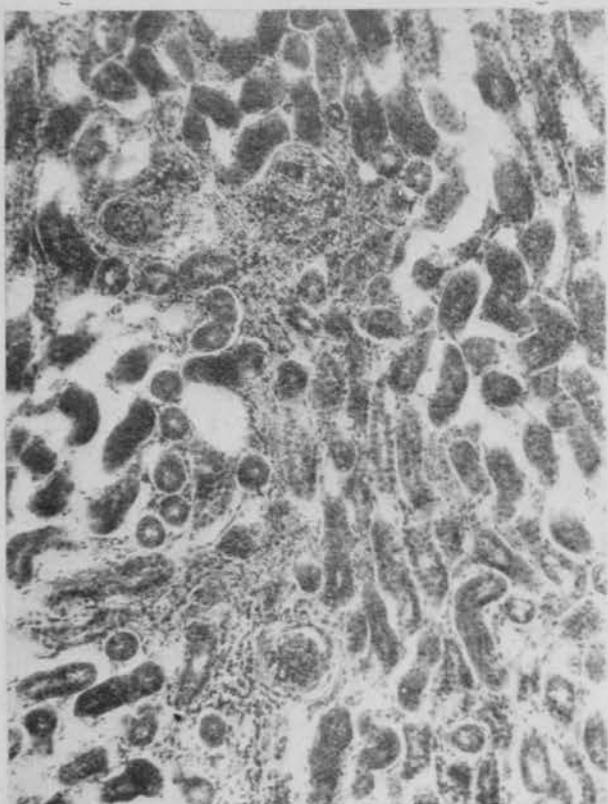


Fig. 11.

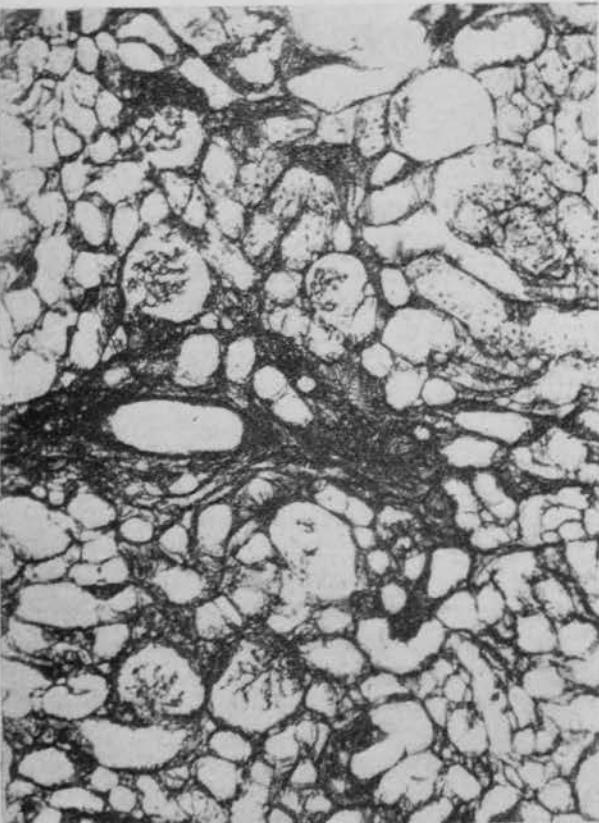


Fig. 12.

lina su aumento es muy notable, y no solamente se ve esto en la reticulina intertubular, donde es muy clara (fig. 12), sino que también entra

en los glomérulos, que como se sabe (v. McMANUS<sup>27</sup>) no la tienen prácticamente en el estado normal; así, vemos en las figuras 13 y 14, como ejemplos, esta invasión intercapilar por reticulina. Asimismo se ven zonas hialinizadas en algunos de los casos en las que la infiltración celular aparece también en grupos perivasculares y periglomerulares, y entonces los glomérulos aparecen invadidos con proliferación epitelial de la cápsula. Campos, como el representado por la figura 15, son muy frecuentes y corresponden exactamente a lo que se ve en casos de nefritis que acompañan a la endocarditis maligna: también han sido descritos por nosotros en la nefritis Masugi<sup>22</sup>. Para nosotros estos aspec-



Fig. 13.

tos, las zonas fibrosas con infiltrados celulares y la esclerosis con proliferación de la reticulina, no son consecuencias ulteriores, mera esclerosis secundaria, a las lesiones de nefritis glomerular, descritas, como algunos autores asumen, frente a imágenes que, cotejadas, se ve que son idénticas a las nuestras, sino que creemos que son primarias. Sobre ello insistiremos más adelante, pero la principal razón en que podemos apoyarnos es no verlas en los casos en que ya se había abandonado la intoxicación y si en cambio con claridad en animales que tenían alteraciones glomerulares menos profundas.

#### COMENTARIO INTERPRETATIVO DE LOS HALLAZGOS.

Nuestros resultados creemos que son similares a los que han obtenido otros autores, no obstante, nuestra interpretación diverge en va-

rios aspectos y, por tanto, los resultados que pueden deducirse.

EHRICH, SEIFTER y FORMAN<sup>17</sup> describen lesiones glomerulares que separan en dos tipos: inter- y extracapilar, de acuerdo con la terminología clásica desde FAHR. Las formas intracapilares no se observaron nunca en los animales sacrificados después de una sola inyección, y se caracterizan por ingurgitación de las asas y proliferación de endotelios capilares que sucede a una fase previa de picnosis de los núcleos y tumefacción de las asas; las extracapilares que aparecen después de la primera inyección consisten en necrosis con exudado en el espacio capsular. Este tipo de lesión sería un

cos de los casos calificados como tales son similares a los vistos por nosotros; pero nuestra interpretación difiere esencialmente, en cuanto creemos que se trata de una reacción mesenquimal primaria.

La interpretación que nosotros damos a nuestros hallazgos es la siguiente: Las inyecciones repetidas de suero producen una reacción que comprende tres órdenes de hechos, que son: la reacción mesenquimal, la afectación vascular y la respuesta tubular. En cuanto a la primera, ofrece los caracteres de la reacción hiperérgica del conjunto, caracterizada por el edema y degeneración de la sustancia fundamental, infiltración de células redondas mononucleares,



Fig. 14.

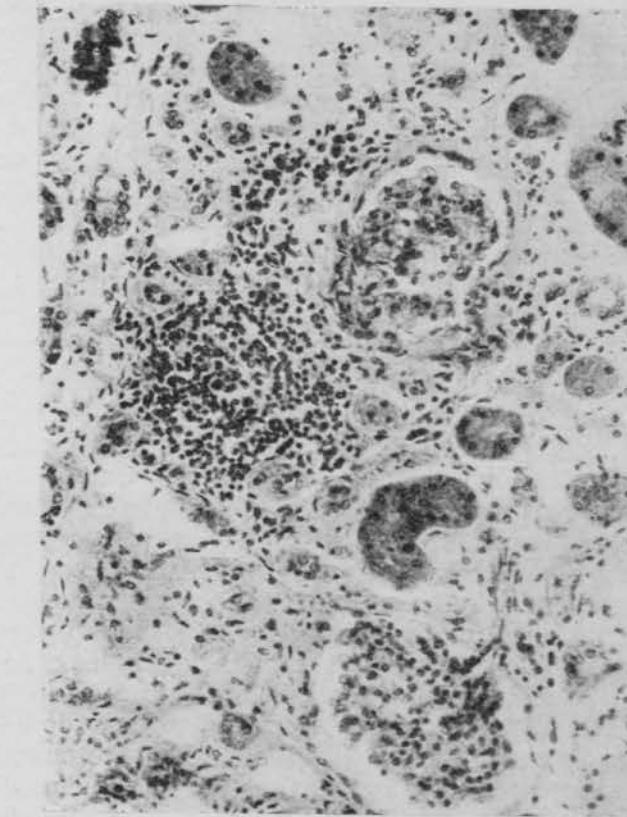


Fig. 15.

fenómeno de Arthus primario, y el primero un Arthus recurrente implantado sobre un período subagudo. El fenómeno que describimos nosotros de glomerulolisis en sus diferentes fases equivale a este tipo "extracapilar". Pero lo vemos producirse en animales que llevan bastante tiempo recibiendo las inyecciones y no nos parece que tiene un mecanismo esencialmente diferente del otro tipo, pues ambos pueden aparecer en condiciones similares.

MAC LEAN, FITZGERALD, YOUNGHUSBAND y HAMILTON<sup>18</sup> describen lesiones que consideramos similares a las vistas por nosotros; también llama la atención ver en sus cuadros que a pesar de lesiones intensas solamente en tres entre 25 casos la urea en la sangre era alta en el momento terminal. No obstante, ellos hablan de esclerosis renales, consecuencia de la nefritis crónica o subaguda. Los aspectos histológicos

cuya significación en las "enfermedades del colágeno" y en la reacción hiperérgica ha sido resaltada por MORE<sup>27</sup>, y la proliferación de reticulina. Todas estas alteraciones aparecen con toda claridad en el riñón en fases en que las lesiones restantes no son intensas ni de tiempo para poderse considerar como secundarias, constituyen en el riñón lesiones equiparables a las que en otros órganos, en los vasos y en el endocardio, aparecen en estas condiciones, y analizamos en nuestras series en una ulterior comunicación. En cuanto a las lesiones glomerulares, resultan de la conjunción de la activación mesenquimal (del mesangio glomerular!) con la lesión capilar. Es éste otro fenómeno que caracteriza a la reacción hiperérgica: aumento de permeabilidad capilar y proliferación de los endotelios, como en general es visible también en otros órganos. En cuanto a la afectación de

los tubos parece una lesión tóxica, de la que éstos, dada su alta capacidad regenerativa, se rehacen, y ulteriormente, salvo en las zonas en que la proliferación intersticial los ahoga resultando su atrofia, persisten en activa regeneración, normalizándose su aspecto y función cuando cesan las inyecciones.

Así, en suma, nosotros creemos que estas nefritis serotóxicas son auténticamente "nefritis por reacción mesenquimal", a la que se añade el daño capilar más o menos intenso en cada caso y la reacción epitelial. Las lesiones tubulares ofrecen la máxima reversibilidad, las lesiones glomerulares son también reversibles en gran parte y la activación proliferativa del mesenquima, reversible también, irrogaría solamente a la larga la anulación funcional con la esclerosis irreversible. Se trata de nefritis que por sus lesiones glomerulares se parecen a las nefritis agudas o subagudas de la clínica humana y se parecen también a las nefritis de tóxicos, pero son ejemplo de la posibilidad de producirse una nefritis primariamente intersticial o mesenquimal que tiene su similar en la clínica humana en la nefritis difusa intersticial que acompaña a la endocarditis maligna lenta, principalmente del tipo que nosotros hemos descrito con el nombre de "abacteriana".

Recientemente FORMAN y cols.<sup>25</sup>, que han hecho un estudio comparativo de las nefritis por suero nefrotóxico de las ratas, y por éste y suero heterólogo en los conejos, señalan como diferencia que las nefritis de suero heterólogo del conejo serían primariamente del mesangio (mesenquimales), mientras las nefritis Masugi de la rata serían más bien epiteliales. A nuestro juicio, como queda dicho, no hay motivo para hacer esta diferencia; también en la misma nefritis de la rata<sup>22</sup> hemos visto y recalcado la reacción mesenquimal. Acaso el trabajo de estos autores ha sido publicado solamente en extracto; podrían corresponder las diferencias al momento después de la inyección en que la observación de la nefritis Masugi se hizo, pues la reacción epitelial aparece en nuestra experiencia en estas nefritis en las primeras fases.

Que las lesiones tengan el carácter hiperérgico en el sentido morfológico, no quiere decir que obligadamente sean el resultado del choque antígeno-anticuerpo. En el caso de la nefritis Masugi todo parece indicar que sí lo sean. Ultimamente, una serie de investigaciones ha demostrado el valor antígenico electivo del glomérulo, al cual se debería la producción de los anticuerpos antirrión en los animales inyectados. Así, SOLOMON y cols.<sup>28</sup> y GREENSPON y KRAKOWER<sup>29</sup> han visto que se obtiene el suero activo sensibilizando con glomérulos separados y lavados, y recientemente KRAKOWER y GREENSPON<sup>30</sup>, fraccionando los glomérulos aislados por ondas sónicas, han visto que es la basal capilar lo que actúa como antígeno. En la nefritis Masugi hemos demostrado nosotros<sup>22</sup> que se pro-

duce un acúmulo de proteínas en el tejido renal bien dosificable, y PRESSMANN, HILL y FOOTE<sup>31</sup> han demostrado con suero antirrión con radioiodo, así como LATTA y cols. con azoproteínas colorantes<sup>32</sup>, la localización del mismo en las asas. Todo parece, pues, indicar que la nefritis de Masugi o por suero antirrión es en realidad producida por una precipitación antígeno-anticuerpo sobre el órgano. Pero, ¿es el mismo el mecanismo de estas nefritis de suero heterólogo? Aquí cabe la posibilidad de una lesión directamente producida por la proteína extraña o bien por el acúmulo de anticuerpos: en todo caso por la anormal composición protídica del plasma. Hay aquí un interrogante que no puede resolverse actualmente de plano; se puede hablar de lesiones del "tipo hiperérgico", pero sin prejuzgar en cada caso si se trata de una acción antígeno-anticuerpo; como ya hicimos notar, hormonas como la desoxicortisona, aminas tóxicas como tiramina e histamina y drogas como las sulfas pueden producir similares tipos de lesiones; una parte esencial de ellas está en las transformaciones de la sustancia fundamental del colágeno, muy posiblemente precipitación de mucopolisacáridos ácidos según la tesis de ALTSCHULER y ANGEVINE<sup>33</sup> y<sup>34</sup>. Es verosímil que el choque antígeno-anticuerpo y la precipitación sobre el órgano sea uno de los mecanismos de esta alteración por constitución de un complejo previo precipitable, pero también podría realizarse el mismo resultado por anomalías del espectro proteico, por ejemplo, aumento de gamma-globulina, glucoproteínas, macromoléculas, etc.

#### RESUMEN.

Se estudian las nefritis experimentales por suero heterólogo, describiéndose las lesiones obtenidas y su posible interpretación. Los autores analizan las lesiones de los glomérulos, tubos y tejido intersticial, que en su conjunto son interpretables como reacciones hiperérgicas al suero con sus características elementales de hipopermeabilidad capilar y activación del endotelio, de una parte, y reacción del mesenquima (edema y degeneración de la sustancia fundamental del colágeno, infiltración de células mononucleares y sobreformación de reticulina), de otro. Demostrarían estas lesiones, que tienen su similar en la patología humana, la posibilidad de existir nefritis primariamente mesenquimales, de reacción.

#### BIBLIOGRAFIA

- KLINCE, F.—Erg. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 27, 1, 1933.
- VAUBEL, E.—Ziegler's Beitr., 89, 374, 1932.
- APITZ, K.—Virchow's Arch., 248, 46, 1933.
- ROESSLE, R.—Wien. klin. Wschr., 46, 609, 1932.
- BERGSTRAND, H.—J. path. a. Bacter., 58, 399, 1946.
- RICH, A. R., a. GREGORY, J. E.—Bull. J. Hosp. Hosp., 73, 239, 1943; 72, 65, 1943.
- MASUGI, M., a. YA-SHU.—Virchow's Arch., 302, 39, 1938.
- KLEMPERER, P., POLLACK, A. D., a BAEBR, G.—J. Am. Med. Ass., 119, 331, 1942.
- SELVE, H.—J. clin. Endocr., 6, 117, 1946.

10. DARROW, D. C., a. MILLER, H. C.—J. clin. Investig., 21, 601, 1942.
11. KLEMPERER, P.—Ann. int. Med., 28, 1, 1948; Am. J. Path., 26, 505, 1950.
12. MORE, R. H., a. MAC LEAN, Ch. R.—Am. J. Pathol., 25, 413, 1949.
13. HOPPS, H. C., a. WISSE, R. W.—J. lab. a. clin. Med., 31, 939, 1946.
14. FOX, R. A., a. JONES, L. R.—Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 55, 294, 1944.
15. SMITH, C. C., a. ZEEK, P. M.—Am. J. Pathol., 23, 147, 1947.
16. HOLMAN, R. L.—Am. J. Pathol., 26, 700 (abstr. proc.), 1950.
17. EHRICH, W. E., SEIFTER, J., a. FORMAN, C.—J. exp. Med., 89, 23, 1949.
18. MURHEAD, E. E., TURNER, L. B., a. GROLLMAN, A.—Arch. Pathol., 51, 575, 1951.
19. MAC LEAN, Ch. R., FITZGERALD, J. D. L., YOUNGHUSBAND, C. Z., a. HAMILTON, J. D.—Arch. Pathol., 51, 1, 1951.
20. HAWN, C. V., a. JANeway, C. A.—J. exp. Med., 85, 571, 1947.
21. MORE, R. H., a. WALD, D.—J. exp. Med., 89, 591, 1949.
22. RODA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C., a. LINAZASORO, J. M.—Schw. med. Wschr., 80, 969, 1950. Rev. Clin. Esp., 36, 9, 1950.
23. MASUGI, M.—Ziegler's Beitr., 91, 82; 92, 429, 1933.
24. a) PICATOSTE, R., JIMÉNEZ DÍAZ, C., LÓPEZ GARCÍA, E., y MORALES, M.—Rev. Clin. Esp., 31, 150, 1948.  
b) JIMÉNEZ DÍAZ, C., PICATOSTE, R., LÓPEZ GARCÍA, E., y MORALES, M.—Rev. Clin. Esp., 31, 15, 1948.  
c) JIMÉNEZ DÍAZ, C., CASTRO-MENDOZA, H., PICATOSTE, R., y MORALES, M.—Bull. Inst. med. Res. Madrid, 3, 17, 1950.
25. JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORALES PLEGUEZUELO, M., LÓPEZ GARCÍA, E., y PICATOSTE, R.—Bull. Inst. med. Res. Madrid, 1, 217, 1948.
26. McMANNUS, J. F. A.—Medical Diseases of the kidney. Ed. Lea a. Febiger. Philadelphia, 1950.
27. MORE, R. H.—Am. J. Pathol., 23, 702 (abstr. proc.), 1950.
28. SOLOMON, D. H., GARDELLA, J. W., FANGER, H., DETHIER, F. M., y FERRELL, J. W.—J. Exp. Med., 90, 267, 1949.
29. GREENSPAN, S. A., a. KRAKOWER, C. A.—Arch. Pathol., 49, 291, 1950.
30. KRAKOWER, C. A., a. GREENSPAN, S. A.—Arch. Pathol., 51, 629, 1951.
31. PRESSMAN, D., HILL, R. F., a. FOOTE, F. W.—Science, 109, 65, 1949.
32. LATTA, H., GITLIN, D., a. JANeway, C. A.—Arch. Pathol., 51, 260, 1951.
33. ALTHULER, C. H., a. ANGEVINE, D. M.—Am. J. Path., 25, 1061, 1949.
34. ALTHULER, C. H., a. ANGEVINE, D. M.—Am. J. Path., 27, 141, 1951.
35. FORMAN, C. W., EHRICH, W. E., a. SEIFTER, J.—Am. J. Path., 28, 745 (abstr. proc.), 1951.

## SUMMARY

Experimental nephritis produced by administrations of heterologous serum are studied and the resulting lesions described with suggestions as to how they should be interpreted. The authors analyse the lesions of the glomerules, tubules and interstitial tissue, which taken as a whole may be interpreted as hyperergic reactions to the serum, producing characteristic increase of capillary permeability and endothelial activity on the one hand, and on the other a reaction of the mesenchyme (oedema and degeneration of the basic substance of the collagen; infiltration of mononuclear cells and excessive production of reticuline). These lesions, which have their counterpart in human pathology, go to prove the existence of a primarily mesenchymatic nephritis.

## ZUSSAMMENFASSUNG

Man studierte die experimentellen, durch heterologes Serum erzeugten Nephritis und beschreibt die sich dadurch entwickelten Laesonen und gibt eine eventuell mögliche Erklärung für dieselben. Die Autoren analysieren die Veränderungen der Glomeruli, Tubi und des interstitiellen Gewebes, die zusammengefasst als dem Serum gegenüber auftretende hyperer-

gische Reaktionen angesprochen werden können. Sie weisen elementäre, charakteristische Zeichen auf mit zu grosser Durchlässigkeit der Kapillaren und Aktivierung des Endothels einerseits sowie Mesenchymreaktion (Oedem, Degenerierung der Grundsubstanz des Kollagens, Mononuclearzelleninfiltration und zu grosse Entwicklung des Reticulins) andererseits. Diese Laesonen könnten eventuell dafür sprechen, [da es in der menschlichen Pathologie ähnliche Prozesse gibt], dass es auch primär mesenchymale Nierenentzündungen, in Form von Reaktionsnephritis gäbe.

## RÉSUMÉ

On étudie les néphrites expérimentales par le sérum hétérologue en décrivant les lésions obtenues et leur possible interprétation. Les auteurs analysent les lésions des glomérules tubes et tissu interstitiel qui, dans leur ensemble, peuvent s'interpréter comme des réactions hyperergiques au sérum avec leurs caractéristiques élémentaires d'hyperperméabilité capillaire et activation de l'endothélium d'un côté, et réaction du mésenchyme (œdème et dégénération de la substance fondamentale du collagène, infiltration des cellules mononucléaires et superposition de réticuline) de l'autre. Ces lésions prouveraient qu'elles ont leur semblable dans la pathologie humaine: la possible éistence de néphrites, tout d'abord mésenchymales, de réaction.

## AGLUTINACION DE LOS GLOBULOS ROJOS DE CARNERO SENSIBILIZADOS POR EL SUERO SANGUINEO DE LOS ENFERMOS DE ARTRITIS REUMATOIDE \*

J. M. ALÉS REINLEIN y E. ARJONA TRIGUEROS.

Clinicas Médicas Universitarias e Instituto de Investigaciones Médicas.

Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

En el suero sanguíneo de la mayoría de las personas normales existen a título bajo aglutininas heterólogas para los glóbulos rojos de carnero normales, y estos anticuerpos pueden aumentar después de la inyección de suero de caballo, especialmente si ésta se acompaña de fenómenos de enfermedad del suero. En 1932, PAUL y BUNNELL<sup>1</sup> observaron que el suero de los enfermos de mononucleosis infecciosa era capaz de aglutinar a título alto los glóbulos rojos de carnero; esta observación, confirmada por multitud de autores, es hoy día reconocida como un método diagnóstico de la enfermedad.

Estos hallazgos guardan estrecha relación

(\*) Comunicación presentada en el II Congreso Europeo de Reumatismo. Barcelona, septiembre 1951.