

ORIGINALES

ESTUDIOS ULTERIORES SOBRE LAS NEFRITIS POR SUERO ESPECÍFICO NEFROTOXICO EN LAS RATAS

C. JIMÉNEZ DÍAZ, H. CASTRO-MENDOZA, M. MORALES PLEGUEZUELO y P. DE RÁBAGO.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.

Sucesivamente se publicaron estudios de nuestro Instituto sobre las nefritis obtenidas con suero específico anti-riñón en conejos y ratas¹ y ulteriormente con suero extraño (suero de caballo en ratas)². En los últimos años son numerosísimos los trabajos realizados sobre estos tipos de nefritis experimental: nefritis con suero específico anti-riñón (nefr. Masugi), nefritis por suero heterólogo y nefritis por γ -globulina de buey. Algunos de estos autores estiman que con diferencias accidentales unas y otras son de un mecanismo similar (WAUGH y MORE³), en tanto que otros (EHRICH y cols.⁴) creen que hay diferencias fundamentales entre unas y otras. Para estos últimos investigadores la nefritis Masugi es similar a las nefritis humanas y es intracapilar, caracterizándose por la infiltración por neutrófilos y la proliferación endotelial; en las ratas, según la potencia o la dosis del suero anti-riñón, se obtienen cuadros más parecidos a la nefritis difusa o bien cuadros que recuerdan a la nefrosis lipoidea; la nefritis por proteínas extrañas sería en cambio más bien intercapilar o, según nuestra expresión, mesangial.

Nuestro punto de vista expresado en las citadas publicaciones¹ y², y sintéticamente en un libro reciente⁵, es que no hay diferencia esencial entre las nefritis obtenidas por uno u otro método y que en ambos casos se trata de una reacción mesenquimal o del colágeno que se manifiesta en el glomérulo por la enfermedad de la basal y la proliferación celular, y en el intersticio renal, por la reacción de la túnica tubular y el aumento de reticulina así como por la presencia de edema intertubular con infiltrados de células redondas. Aunque revisando las microfotografías exhibidas por varios autores se ven lesiones similares a las halladas por nosotros, las interpretaciones difieren frecuentemente; por ejemplo, la reacción precoz del intersticio, que para nosotros es un dato fundamental, no es tenido apenas en cuenta o atribuida (por ejemplo, por MCLEAN y cols.⁶) a una reacción secundaria a la atrofia tubular (!). El tipo distinto de evolución ulterior depende,

en nuestro concepto, más de la esencia médica, de la intensidad del choque y de factores individuales como son el sexo y la edad del animal. LIPPmann y cols.⁷ y⁸ han subrayado la importancia de estos factores para explicar diferencias en los resultados de otros autores.

Otro de los problemas planteados es por qué una sola inyección produce una enfermedad crónica y en ocasiones progresiva. Este interés resulta sobre todo de considerar el caso de las nefritis humanas de comienzo agudo que en lugar de curar persisten, aunque lo que pudo actuar como factor etiológico haya desaparecido. Así, es interesante el parangón de la nefritis escarlatinosa y la nefropatía gravídica, que aparecen en un determinado momento en relación con la escarlatina o el embarazo, y tienen un ciclo con reversión al final con la mayor frecuencia, y las nefritis que aparecen en el curso de una infección aguda de las vías respiratorias altas y persisten a pesar de todo.

En relación con estas cuestiones hemos realizado de nuevo experiencias de provocación de nefritis de choque en las ratas con una globulina nefrotóxica obtenida en conejos sensibilizados por riñón de rata y comparativamente con la gamma-globulina humana obtenida de enfermos con nefritis.

METÓDICA.

Diez conejos hembras, de aproximadamente el mismo peso, han sido sensibilizados por inyección cada 3-5 días de 0,5 c. c. de un extracto obtenido de riñón de rata durante cinco meses. Al final se ha probado la existencia en los animales de precipitinas frente al antígeno y han sido sacrificados, sangrandoles para obtener el suero. De éste era precipitada la globulina gamma (sulfato amónico al 1/3 de saturación, pH 7,8), y ulteriormente tratada de la misma forma preconizada por LIPPMAN y colaboradores⁹. Esta globulina nefrotóxica (GNTC) fué la utilizada en las dosis que luego se señalan para la provocación de nefritis con una sola inyección intravenosa.

Por el mismo procedimiento se aisló la gamma-globulina del suero de enfermos de nuestra clínica con nefritis con la cual se inyectó otra serie de animales.

Las ratas utilizadas han sido siempre adultas, de un peso entre 160-180 gr., señalándose su sexo en los protocolos. Con el objeto de fijar la atención sobre la influencia de las gonadas masculinas, se emplearon ratas hembras, machos y machos castrados.

Los animales fueron situados en jaulas metabólicas de dos en dos; la alimentación fué la corriente mixta de la colonia. La orina era recogida en vasijas de vidrio y analizada sobre proteínas, sangre y estudio del sedimento. En las ratas se obtiene precipitando por el ácido un enturbiamiento constante que corresponde según determinación de N a 10-30 mg. por 100. Se trata de una proteína precipitable por el ácido acético, por lo que en el procedimiento ulterior la orina era precipitada centrifugada y 1 c. c. de la orina añadido de 1 c. c. de la

solución 5 por 100 de ácido sulfosalicílico y 4 c. c. de agua, colorímetrándose en el Evelyn (filtro 660, ap. 6). Al animal que iba a ser sacrificado se le sangraba por punción utilizando el suero para estudiar el espectro electroforético y otras determinaciones.

Los riñones fueron tomados a tiempos sucesivos después de la inyección, siendo inmediatamente puestos en los líquidos fijadores. Se hicieron las coloraciones por los métodos de hematox.-eosina, v. Giesson, ácido per-yódico de Schiff, métodos de la plata de Del Rio-Hortega y Mallory-Heidenhain.

RESULTADOS.

1. Ratas inyectadas con globulina gamma de nefrítico humano.

Esta serie tenía por objeto comparar el efecto de esta globulina con la procedente de los conejos específicamente sensibilizados para el riñón de rata. Algunos autores han sostenido que en el plasma de enfermos nefríticos existen sustancias, posiblemente globulinas, nefrotóxicas (LIPPMAN, CAMERON y CAMPBELL⁹), y se han comunicado reacciones de precipitinas positivas en el plasma de los nefríticos que nosotros no

hemos podido nunca comprobar¹⁰. No obstante, si el resultado era negativo, estos animales servían de control.

Diez ratas fueron tratadas en esta forma, inyectándose 0,5 c. c. de la globulina humana en la vena, salvo en dos, en que se inyectaron 1,0 c. c. Todos los animales siguieron bien después de la inyección. Siendo sacrificados a los 2, 4, 8, 30 y 51 días; en la orina ninguno de estos animales mostró albúmina, sangre ni otros elementos anormales. El estudio anatopatológico detenido de todos estos riñones no demostró ninguna alteración histológica. El peso de los órganos obtenidos en la autopsia mostró los siguientes valores medios (valores individuales muy coincidentes):

Hígado	7,43 g.
Riñones	1,53 g.
Suprarrenales	50 mg.
Bazo	554 mg.

Los espectros electroforéticos visibles a continuación tampoco mostraron alteración sensible:

	Prots. tot.	Coc. A/G	α-glob. %	β-glob. %	γ-glob. %
Normales	4,8	1,6	16,6	18,5	"
Inyectadas	5,8	0,95	22,3	14,7	"

Las diferencias, como se ve, no son significativas.

En resumen: Ni en la orina, ni en el suero, ni el tamaño de órganos, ni en el estudio anatopatológico de las ratas inyectadas con 0,5-1,0 c. c. de globulina gamma del suero de nefrítico, y sacrificadas desde 2 a 51 días, se observó ninguna anormalidad. Puede concluirse que en el suero de los nefríticos no hay ninguna sustancia nefrotóxica, al menos en la fracción gammaglobulina, y por consiguiente comparable con la obtenida por sensibilización en los conejos. Estos animales sirven de control normales.

2. Ratas inyectadas con la globulina nefrotóxica específica anti-rata.

Veinte ratas, la mitad hembras y la otra mitad machos, de los cuales unos habían sido previamente castrados y otros no, fueron inyectados con dosis de 0,3-1 c. c. intravenoso de la globulina nefrotóxica (GNTC). No se vió diferencia sensible en estos animales, todos ellos adultos, en la sensibilidad frente a la GNTC. Nuestro preparado era sin duda muy activo, porque los animales inyectados con 1 c. c. murieron todos antes de las veinticuatro horas:

de los inyectados con 0,5 c. c. sólo uno sobrevivió las veinticuatro horas, siendo sacrificado en muy mala situación. La dosis que fué elegida para la experiencia después de ese tanteo de dosis fué la de 0,3 c. c. Solamente dos animales murieron; los restantes quedaron después de la inyección en un cierto estado de indiferencia, como si persistiera la anestesia, con extremidades frías en un shock atenuado; muy frecuentemente (en el 78 por 100 de los animales) la orina del siguiente día era hematúrica, habiendo más hemoglobinuria. La albúmina en la orina aparece el primer día, llegándose a cifras de 2 gr. por 100, que va atenuándose en los días siguientes, aunque puede experimentar oscilaciones; en muchos animales, quince días después la eliminación de albúmina por la orina aumenta de nuevo. No obstante, en ninguno de nuestros animales se obtuvo un cuadro parecido a la nefrosis humana como los que HEYMANN y LUND¹⁰ comunicaron. El espectro electroforético del plasma experimentó modificaciones que son analizadas en más detalle aparte; los valores medios comparados con los normales se exponen a continuación:

	Prots. tot.	Alb. %	α-glob. %	β-glob. %	Coc. A/G	γ-glob. %
Normales	4,8	47,3	16,6	18,5	1,6	11,6
Inyectados	5,35	37,9	25,9	18,5	0,69	10,5

La modificación que se obtiene es el descenso del cociente albúmina-globulina y el aumento procentual de la alfa-globulina. El aspecto más interesante es el relativo a la

anatomía patológica. El tamaño de los órganos evolucionó en la forma que ponemos a continuación:

	Previo	1 día	3 días	4 días	8 días	16 días
Hígado	7,43 g.	8,89	8,78	9,32	5,88	5,66
Bazo	554 mg.	692	1.020	1.200	540	445
Riñones	1,53 g.	1,89	1,61	1,86	1,33	1,14
Suprarrenales	50 mg.	68	80	90	70	35

Ponemos como previos o de animal intacto del mismo peso los valores hallados en los animales de la serie anterior.

LIPPMAN y cols.⁵ han señalado el aumento de volumen del hígado y las suprarrenales en los casos más graves; nosotros encontramos un aumento que es progresivo en todos los ór-
ga-

nos los vasos están repletos, principalmente en la médula y en la porción yuxtamedular de la corteza, así como en la zona subcapsular; los pequeños vasos intertubulares resaltan por

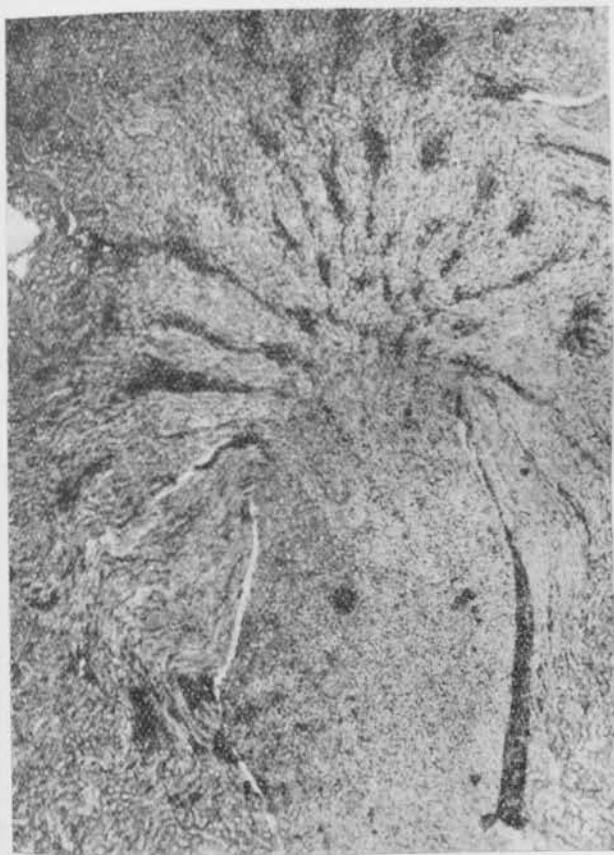


Fig. 1.

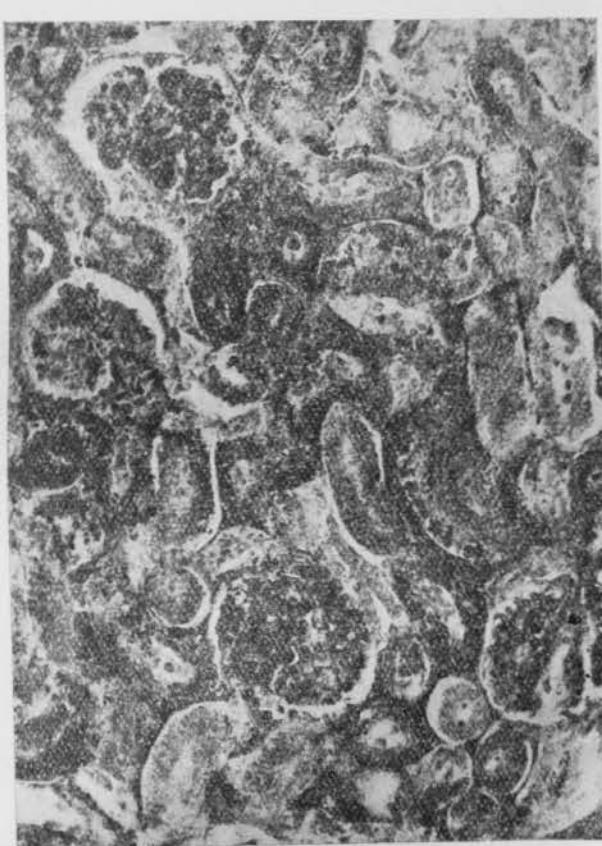


Fig. 2.

nos hasta el cuarto día, descendiendo después a lo normal en los días siguientes. No hemos encontrado ninguna lesión histológica, salvo hiperemia, principalmente evidente además de en el riñón, en el hígado y en el bazo, cuyos seños aparecen muy llenos, además de verse hiperemia en la pulpa.

El estudio histológico de los riñones se ha hecho sobre animales sacrificados a intervalos sucesivos; a continuación se describen los datos obtenidos:

a) *A las veinticuatro horas* (ratas 4, 5, 6, 26 y 27).—El riñón aparece muy hiperémico;

su plenitud de sangre en las coloraciones con el Mallory. No obstante, se ven más que hematies, hemoglobina formando cilindros amorfos. En la corteza hay zonas en dirección radial más congestivas y otras cuñas intermedias que no lo están tanto. En las primeras, los glomérulos presentan hemorragias intra- y extraglomerulares, ocupándose a veces la cápsula por un exudado teñido en rojo, viéndose algunos hematies y neutrófilos; los tubos aparecen también llenos del mismo contenido hemorrágico ocluidos y necróticos (figs. 1 y 2).

En los animales inyectados con dosis de 1 y

0,5 c. c., que murieron, las alteraciones son similares, viéndose obstruidos con tapones hemoglobínicos todos los colectores (fig. 3).

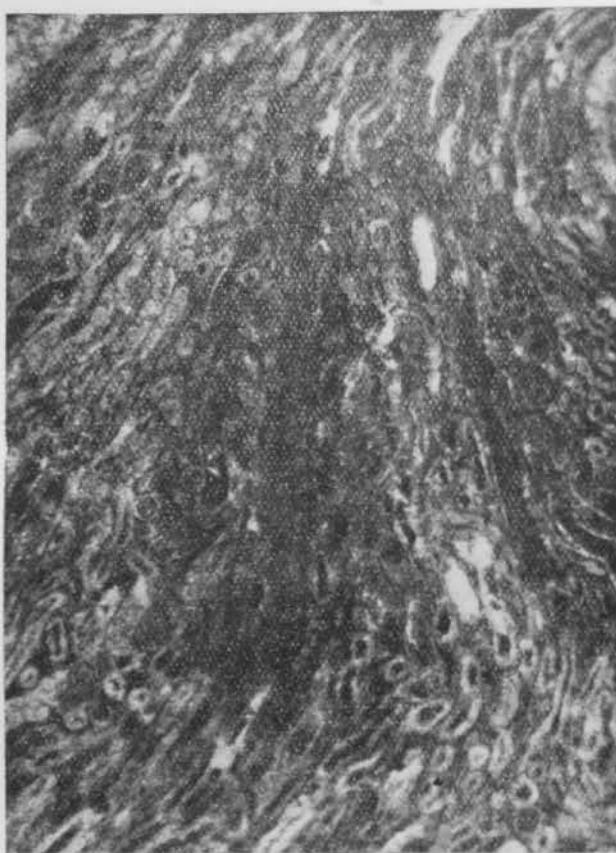


Fig. 3.

b) *A las cuarenta y ocho horas.*—El aspecto es similar al de las anteriores, viéndose en porciones principales de los tubos gran descalcación celular, luces ocluidas y atrofosis del pigmento, que tiende a situarse en el borde distal; engrosamiento de las basales capilares y de las túnicas intertubulares, que resaltan notablemente (figs. 4 y 6).

c) *A los tres días.*—Las reseñadas alteraciones han comenzado a remitir; persiste la hipoperfusión de las asas y las hemorragias en muchos glomérulos, las luces de los tubos aparecen menos obstruidas, hay fenómenos de regeneración tubular y atrofosis intensa.

d) *A los cuatro días.*—En los glomérulos las asas aparecen indistintas, dando al conjunto un aspecto compacto, están llenas de sangre y pigmento y ostentan acentuada proliferación celular; las basales aparecen irregulares; en algunos hay proliferación epitelial visible en la parietal de la cápsula. Los tubos tienen un aspecto más normal, persistiendo amplia descalcación en la luz; atrofosis muy acentuada; en algunos tubos los epitelios están cargados de esferitas de diverso tamaño, rojas al Mallory (fig. 5). Se advierten algunos infiltrados celulares de células redondas en el intersticio.

e) *A los ocho días.*—El aspecto es mucho más normal, han desaparecido las zonas hemorrágicas y queda solamente en la corteza alguna zona con los tubos más pigmentados, principalmente en la base de los epitelios; las luces tubulares se han desobstruido en su mayoría,

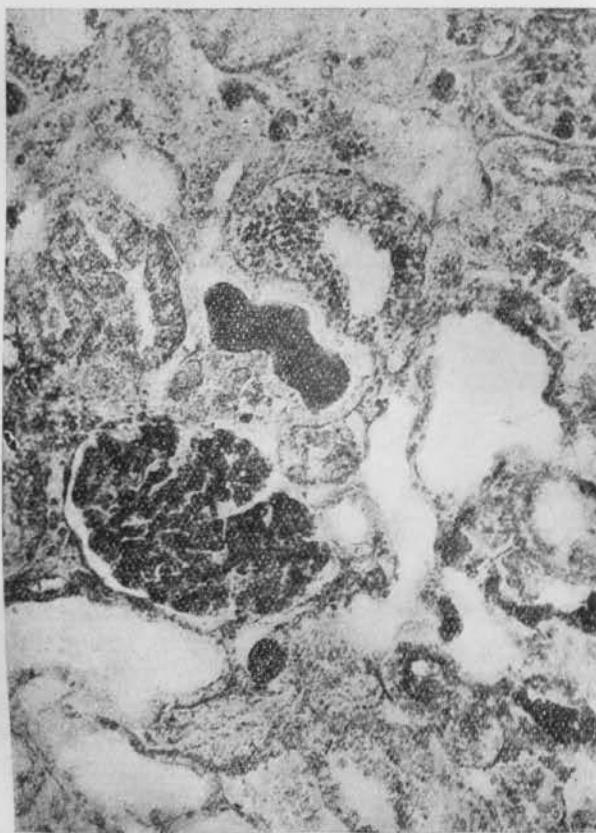


Fig. 4.



Fig. 5.

sunque resta abundante descamación celular. Los glomérulos aparecen muy celulares e hiperémicos, aunque presenten algunas luces capilares vacías, con esa misma indefinición de los contornos individuales de las asas. En algunos puntos hay infiltrados intersticiales de células de aspecto linfóide. Algunos vasos presentan proliferación de la íntima con un depósito violáceo al Mallory; los endotelios capilares son muy patentes.

f) *A los once días.*— Los glomérulos, con aumento de células y aspecto compacto, presentan distintos grados de alteración, pero en general hay un refuerzo manifiesto de la cápsula y las basales están irregularmente engrosadas; algunos están obliterándose y otros presentan los capilares abiertos con poca sangre (fig. 6). Los tubos, en activa descamación con epitelios gruesos muy granulosos.

g) *A los diecisésis días.*— El aspecto histológico es similar, viéndose en algunos glomérulos más avanzado el proceso de obliteración; en muchos de ellos contrastan asas obliteradas con otras hiperémicas. El aspecto corresponde a un desarrollo intraglomerular de la esclerosis (figs. 7 y 8).

DISCUSIÓN E INTERPRETACIONES.

Lo más llamativo después de la inyección de la GNTC es la gran hiperemia que se desarrolla en el riñón, originando numerosas hemorragias en los glomérulos, y distendiendo todos los

finos vasos intertubulares. Simultáneamente existe hemólisis muy manifiesta, constituyéndose cilindros de pigmento que ocluyen sin duda

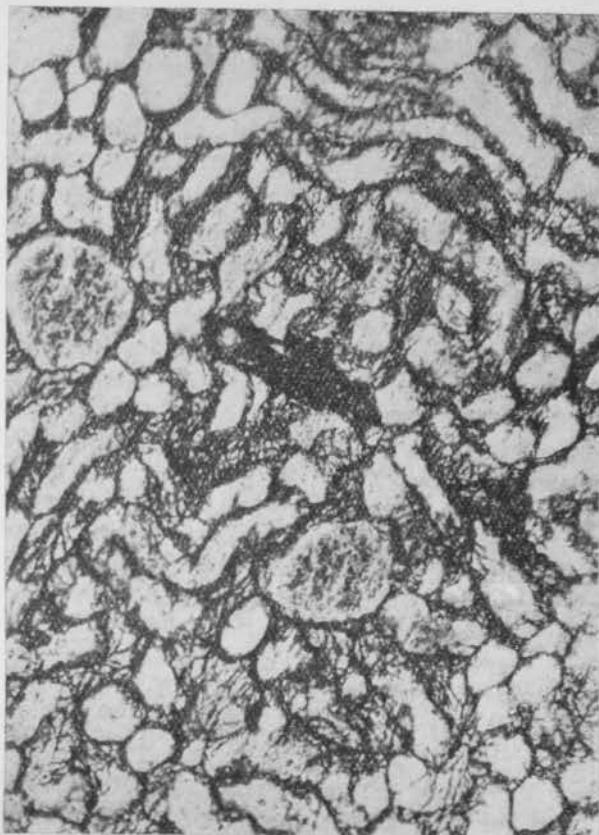


Fig. 7.

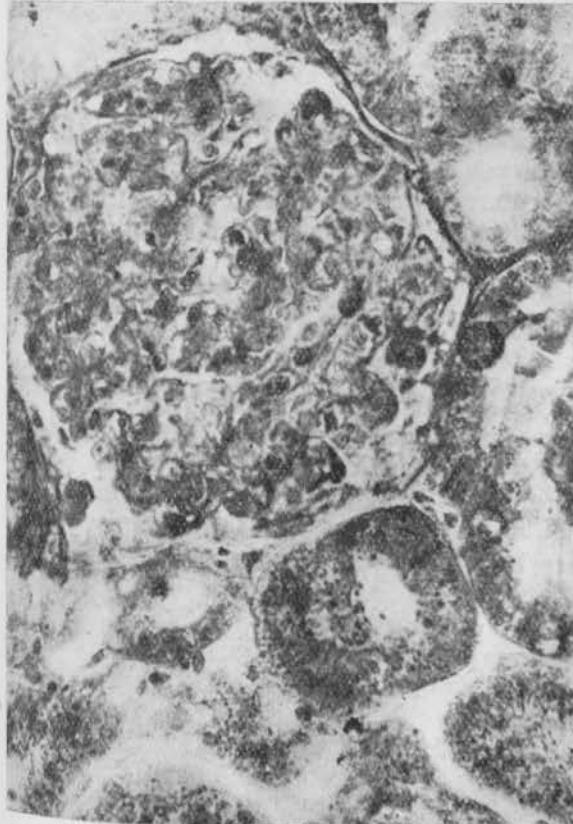


Fig. 6.

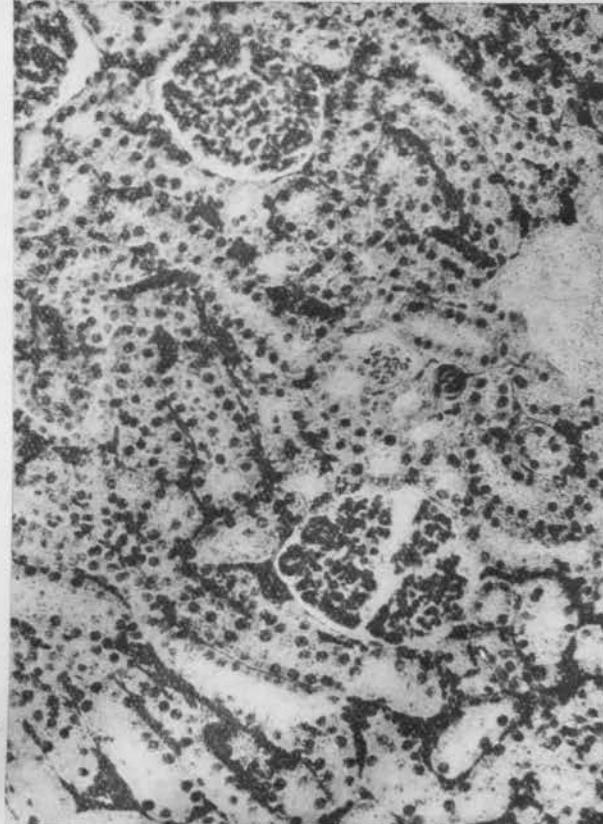


Fig. 8.

vasos, principalmente en la zona yuxtamedular, y forman asimismo trombos en asas glomerulares; los animales que por recibir más dosis (0,5-1 c. c.) murieron en las primeras horas, tenían una orina no hemorrágica en la vejiga, lo cual se explica por verse los tubos colectores totalmente obstruidos por ese material hemoglobínico. Evidentemente, no murieron por la lesión renal, lo cual habría exigido más tiempo, sino por un choque con hemólisis y gran vasodilatación periférica; en uno de los animales apareció también un infarto trombótico en una amplia zona del intestino. Sorprende no hallar descrito nada semejante por los otros autores que han utilizado una metódica similar. LIPPMAN y cols.⁸ dicen que los glomérulos están isquémicos en las primeras veinticuatro horas y que no aparece ninguna alteración en el intersticio y los pequeños vasos. Acaso esta diferencia se deba a la potencia de la GNTC obtenida por nosotros. Pero con las dosis bien toleradas de 0,3 c. c., las alteraciones son del mismo signo y la hiperemia, trombos hemolíticos y la gran replección por sangre de los glomérulos con hemorragias intra- y extraglomerulares constituyen los hechos más llamativos. Hay necrosis tubulares y salida a la luz de los tubos del mismo material hemolítico coagulado, obstruyéndose en su mayor parte, a lo cual contribuye una intensa descamación epitelial. Ya en los 2-3 días siguientes la regeneración tubular es activa y los tubos van desobstruyéndose, presentándose una captación o atrofosis del pigmento que emigra hacia las zonas basales de los epitelios. El edema intercapilar y la proliferación celular se hace manifiesta desde el segundo día, y asimismo el engrosamiento de las basales y túnicas peritubulares. En los días subsiguientes, los tubos se han limpiado en gran parte; los epitelios, en algunos tubos, degenerados, pero en general son anchos y de aspecto activo con el protoplasma muy granulado y esferitas o punteado pigmentario. Los glomérulos tienen un aspecto más normal, están desigualmente repletos de sangre, algunas asas aparecen vacías; el edema intercapilar confiere un aspecto como empastado al pelotón vascular, cuyas asas se definen mal; hay un aumento notorio de células y las basales capilares aparecen irregulares y engrosadas. La evolución ulterior es la de una nefritis intraglomerular, aunque se ven refuerzos, en algunos muy notables, de la cápsula, e incluso algunas semilunas epiteliales.

Nuestra interpretación de los hechos es la siguiente: La GNTC contiene anticuerpos anti-glomérulo (PRESSMAN y cols.¹¹) o más taxativamente, según ha probado sucesivamente GREENSPAN y KRAKOWER¹² y¹³, antimembrana basal y simultáneamente anticuerpos hemolíticos o capaces de provocar una reacción hemolítica; el efecto primero de la inyección es, según la dosis, una hemólisis y un efecto antica-

pilar con reacción de shock y vasodilatación periférica, a la par que una lesión capilar en el glomérulo. Esta determina las hemorragias y a veces una verdadera lisis del glomérulo; los tubos degeneran secundariamente por la obstrucción de la luz y seguramente por la anoxia. Estas primeras consecuencias son borradas en los primeros días subsiguientes, regenerándose los epitelios, desobstruyéndose los tubos por eliminación y reabsorbiéndose una parte de los pigmentos en los tubos principales; la gran hematuria-hemoglobinuria, que aparece casi constantemente en la orina del primero o los dos primeros días después de la inyección, testifican lo anterior al lado de los aspectos histológicos. La reacción del mesangio intercapilar se manifiesta en el edema, el engrosamiento irregular de las membranas basales y la proliferación precoz, visible desde el segundo día. Pero este mesangio no es sino el conectivo intraglomerular, y similar reacción aparece en el intersticio precozmente en forma de edema y formación de infiltrados celulares. Más adelante, el proceso evoluciona como una nefritis subcrónica intraglomerular.

Se trata, pues, de una nefritis de choque en la que la reacción primaria del mesangio es lo esencial, conforme habíamos advertido anteriormente en estudios con suero nefrotóxico¹ y con suero heterólogo². En los primeros no habíamos advertido esta reacción hemolítica y sus consecuencias, porque empleamos suero y no la globulina aislada y evidentemente las dosis de anticuerpos fueron mucho menores y el suero heterólogo no debe tener este efecto; quizás las diferencias iniciales que pueden advertirse en estos dos tipos de nefropatía sérica experimental está en la coexistencia o no del factor hemolítico. Una vez más creemos que la reacción intersticial es fundamental en la persistencia de la nefropatía fuera de la acción de la causa primaria.

Colateralmente en estos estudios confirmamos que en el suero del sujeto nefrítico no existen globulinas nefrotóxicas.

SUMARIO.

Se estudia la nefropatía que se obtiene por inyección intravenosa en la rata de la globulina nefrotóxica aislada del suero de conejos tratados con riñón de rata. Con ella, en la dosis tolerada, se produce de primera intención un shock hemolítico y gran vasodilatación periférica, que origina congestión y aumento de peso de los órganos y en el riñón, hemorragias, glomerulolisis, trombosis y anoxia con degeneración tubular. Pasada esa fase el efecto nefrotóxico electivo se manifiesta en la reacción intercapilar e intersticial (engrosamiento irregular de las membranas, proliferación celular, oclusión de asas, infiltrados linfocitarios, edema del colágeno), evolucionando el proceso como una nefritis intraglomerular. Se concluye

que no hay diferencia esencial entre este tipo de nefritis y las producidas por suero heterólogo.

En el suero de los enfermos nefríticos no se demuestra la existencia de globulinas nefrotóxicas.

Las señoritas C. SUÁREZ y M. CASTRO nos ayudaron eficazmente en las técnicas histológicas.

BIBLIOGRAFIA

- RODA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y LINAZASORO, J. M.—Rev. Clín. Esp., 36, 9, 1950.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORALES, M., LÓPEZ GARCÍA, E. y ALÉS, J. M.—Bull. Inst. Med. Res., 5, 21, 1952.
- WAUGH, D. y MORE, R. H.—J. Exp. Med., 95, 555, 1952.
- EHRICH, W. E., FORMAN, C. W. y SEIFTER, J.—Arch. Pathol., 54, 463, 1952.
- JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de la patología interna, vol. II. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1953
- MCLEAN, C. R., FITZGERALD, J. D. L., YOUNGHUSBAND, O. Z., y HAMILTON, J. D.—Arch. Pathol., 51, 1, 1951.
- LIPPMAN, R. W., MARTI, H. U. y CAMPBELL, D. H.—Arch. Pathol., 53, 1, 1952.
- LIPPMAN, R. W., MARTI, H. U. y JACOBS, E. E.—Arch. Pathol., 54, 169, 1952.
- LIPPMAN, R. W., CAMERON, G. y CAMPBELL, D. H.—Proc. Nat. Ac. Sci., 36, 576, 1950.
- HEYMANN, W. y LUND, H. Z.—Pediatrics, 7, 691, 1951.
- PRESSMAN, D., HILL, R. F. y FOOTE, F. W.—Science, 109, 65, 1949.
- KRAKOWER, C. A. y GREENSPON, S. A.—Arch. Pathol., 51, 629, 1951.
- GREENSPON, S. A. y KRAKOWER, C. A.—Arch. Pathol., 49, 291, 1950.

SUMMARY

A study is carried out of the nephropathy induced by the intravenous injection into the rat of nephrotoxic albumin isolated from serum of rabbits treated with rat kidney. Tolerance doses give rise to haemoclastic shock and marked peripheral dilatation which, in turn, induce congestion and increase in the weight of the organs and haemorrhages, glomerulolysis, thrombosis and anoxia with tubular degeneration in the kidney. When this stage is over, the elective nephrotoxic effect becomes apparent in the intercapillary and interstitial reaction (irregular thickening of membranes, cellular proliferation, occlusion of loops, lymphocyte infiltration, collagen oedema) and the condition follows the course of an intraglomerular nephritis. It is concluded that there is no essential difference between this type of nephritis and those induced by heterologous serum.

The presence of nephrotoxic globulins in the serum of nephritic patients was not demonstrated.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Nephropathie, die dadurch entsteht, wenn man Ratten intravenös nephrotoxisches Globulin injiziert, dass man aus einem Kaninchenserum isoliert, welches mit Rattennierenextrakt behandelt worden war. Bei dieser Nephropathie kommt es zuerst zu einem haemolytischen Shock und zu starker peripherer Gefässerweiterung, zu Blutungen, Glomerulolysis, Thrombose und Anoxie mit Degeneration der Tubuli. Wenn diese erste Phase vorüber ist, so äussert sich die elektive

nephrotoxische Wirkung in einer intercapillären interstitiellen Reaktion (unregelmässige Verdickung der Membranen, Zellproliferation, Verschluss der Schlingen, Lymphocytaire Infiltrate, Oedem des Kollagens). Der Prozess entwickelt sich weiter wie eine intraglomeruläre Nephritis. Man kam zu der Schlussfolgerung, dass es zwischen dieser Art Nephritis und den durch heterologisches Serum entstandenen Nephritis keinen wesentlichen Unterschied gibt.

Im Serum von Patienten mit Nierenentzündung konnten keine nephrotoxischen Globuline festgestellt werden.

RÉSUMÉ

Etude de la néphropathie qui s'obtient chez le rat par l'injection intraveineuse de la globuline néphrotoxique isolée du sérum de lapins traités avec du rein de rat. Avec cette globuline, à la dose tolérée il se produit d'abord un shock hémolitique et grande vasodilatation périphérique qui cause une congestion et augmentation de poids des organes et du rein, hémorragies, glomérulolysis, thrombose et anoxie avec dégénération tubulaire.

Une fois cette phase passée, l'effet néphrotoxique électif se manifeste dans la réaction intercapillaire et interstitielle (grossissement irrégulier des membranes, prolifération cellulaire, occlusion d'anses, infiltrés lymphocytaires, oedème du collagène) évoluant le processus comme une néphrite intraglomérulaire. On conclut qu'il n'y a pas de différence essentielle entre ce genre de néphrite et les produites par serum hétérologue.

Dans le serum des malades néphritiques on ne voit pas l'existence de globulines néphrotoxiques.

APORTACIONES AL ESTUDIO ETIOPATOGENICO Y ANATOMOCLINICO EN EL BOCIO ENDEMICO

(Revisión de 100 tiroides.)

M. RUIZ MARTÍN, E. ORTIZ DE LANDAZURI,
J. DE LA HIGUERA, R. J. MORA, M. NÚÑEZ
CARRIL y F. MORATA GARCÍA.

Clinica Médica Universitaria, Sección del C. S. I. C. (Fisiopatología de la Nutrición). Departamento de Profilaxis del Bocio de la Inspección Provincial de Sanidad. Granada.
Profesor: ORTIZ DE LANDAZURI.

La evolución del tiroides desde la normalidad hasta las formas más avanzadas de degeneración bociosa como consecuencia principalmente del déficit de iodo, bien en forma primaria o secundaria^{1, 2, 3, 4, 5 y 6}, puede establecerse siguiendo los conceptos clásicos de ASCHOFF⁷,