Inmunopatología de las glomerulonefritis

A. Sánchez Ibarrola*/ J. Díez*/ J. M. Monfá*/
J. Villaro* / A. Purroy*

Introducción

El enorme esfuerzo destinado en los últimos años a la investigación en el campo de la etiopatogenia de las glomerulonefritis ha permitido delimitar con bastante precisión los mecanismos que conducen a la lesión glomerular. El estudio inmunológico de distintos tipos de glomerulonefritis humanas así como la profundización paralela en modelos experimentales, ha permitido conocer que la etiopatogenia de la mayor parte de las glomerulonefritis humanas clasificadas actualmente, es inmunológica. Trabajos pioneros en este campo [9,13,14,15,36] han permitido definir los dos grandes mecanismos patogénicos de lesión glomerular inmunológica: anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular y lesión inflamatoria glomerular secundaria al depósito de complejos inmunes circulantes no relacionados con el riñón.

A continuación repasaremos algunos aspectos de la patogenia de las glomerulonefritis encuadrándolas dentro de estos dos mecanismos, refiriéndonos en primer lugar, dentro de cada uno de ellos, a los modelos experimentales que han permitido el conocerlos mejor.

Lesión renal resultante de la formación y depósito de complejos inmunes circulantes

A) Estudios experimentales

La lesión renal producida por complejos inmunes circulantes tiene su mejor ejemplo en la enfermedad del suero, habiéndose conseguido distintos modelos experimentales que han permitido el conocerla en profundidad desde el punto de vista patogénico. Si inyectamos una cantidad importante de un antígeno determinado (comúnmente albúmina bovina) en una sola dosis a un animal concreto, este antígeno va desapareciendo del torrente vascular de manera lenta debido a su respectiva tasa catabólica. Más tarde el animal inyectado hace una respuesta inmune y produce anticuerpos que se unen al antígeno formándose complejos inmunes. Esto constituye la fase de eliminación inmune del antígeno, durante la cual pequeñas cantidades del antígeno en forma de complejos inmunes pueden detectarse depositados en el glomérulo produciendo una respuesta inflamatoria, severa pero transitoria, del mismo. Esta lesión glomerular puede producirse en ausencia de complemento y polimorfonucleares, pero la deplección de estos factores previene el desarrollo de lesiones de vasculitis generalizada, que constituye otro rasgo característico de la enfermedad del suero.

Mediante la inyección diaria de pequeñas cantidades de antígeno que equilibran el anticuerpo producido, puede producirse en un animal determinado la enfermedad crónica del suero, conduciendo a la aparición de muy distintas formas de glomerulonefritis crónica. El patrón de inmunofluorescencia objetivado en estos casos es el típico depósito granular observado en la membrana basal glomerular. De gran interés es la observación de que estos depósitos glomerulares de complejos inmunes están en un equilibrio dinámico con el antígeno y anticuerpo circulantes; de hecho y en estudios experimentales la inducción de un exceso de antígeno puede disolver los depósitos glomerulares impidiendo la progresión del daño glomerular [39].

Diversos factores parecen determinar el depósito glomerular de complejos inmunes [5,40]: los complejos de gran tamaño se localizan en el mesangio mientras otros de tamaño menor tienden a depositarse en la membrana basal. El tamaño de los complejos inmunes está determinado por la razón antígeno-anticuerpo y el tamaño del antígeno. La liberación de sustancias vasoactivas producidas durante la reacción inmune alteran la permeabilidad vascular facilitando el depósito de los complejos inmunes. Factores como el flujo sanguíneo y la presión arterial contribuyen también al depósito glomerular de complejos inmunes. El lecho capilar glomerular parece único en cuanto a la facilidad de depósitos de dichos complejos, observándose depósitos inmunes en otras localizaciones sólo cuando aquél se encuentra saturado.

Existen otros modelos experimentales de enfermedad producida por complejos inmunes circulantes desencadenados a partir tanto de antígenos exógenos como endógenos y que mencionaremos brevemente. Entre los antígenos exógenos los más importantes son agentes infecciosos. Las infecciones virales persistentes producen glomerulonefritis en animales con gran frecuencia; así los ratones que presentan infección crónica con el virus de la coriomeningitis linfocítica desarrollan glomerulonefritis, pudiéndose observar antígenos virales en el glomérulo [3]. Otros virus han sido asimismo

* Servicio de nefrología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

implicados [40], así como agentes bacterianos y parasitarios [37,40].

En varias cepas de ratones se ha descrito un cuadro patológico espontáneo similar al lupus eritematoso sistémico en humanos, siendo un rasgo peculiar del mismo la presencia de glomerulonefritis [10]. En estos animales el antígeno identificado en el glomérulo es DNA endógeno. Otros antígenos endógenos implicados en la producción de glomerulonefritis han sido antígenos tubulares renales, tiroglobulina, antígenos eritrocitarios y antígenos de histocompatibilidad [18,4,25,20].

B) Lesión renal producida por complejos inmunes en el hombre

En aproximadamente el 80 % de las glomerulonefritis humanas existen distintos datos que permiten suponer están causadas por el depósito de complejos inmunes. La lesión renal puede observarse en el contexto de una enfermedad sistémica o bien ser primaria. La búsqueda de complejos circulantes ha ofrecido resultados positivos en el grupo de enfermedades sistémicas pero mucho menos frecuentemente en las glomerulonefritis primarias. Es por esto que se ha barajado y posteriormente comprobado la posibilidad de formación "in situ" de los inmunocomplejos al reaccionar el anticuerpo con antígenos independientes de la membrana basal o bien antígenos "situados" en el glomérulo[17]. La similitud entre el depósito granular (fig. 1) de inmunoglobulinas y complemento en los estudios de inmunofluorescencia de las glomerulonefritis experimentales y de la clínica humana, ha permitido suponer que la presencia de dicho patrón granular en una biopsia humana, indica que el mecanismo inmunopatológico subyacente sea el depósito de complejos inmunes. Sin embargo, conviene no olvidar que este mecanismo patogénico puede producir muy distintos patrones clínico-histológicos, por lo que interesa ver a las glomerulonefritis más en términos etiológicos que en su expresión clínico-patológica. En este sentido desconocemos el sistema antígeno-anticuerpo protagonista de la mayor parte de glomerulonefritis, aunque algunos antígenos han sido demostrados como productores de glomerulonefritis. Enumeraremos a continuación los antígenos más importantes de los que existen evidencias que pueden producir glomerulonefritis en humanos, tanto exógenos como endógenos, refiriendo al lector interesado a revisiones más extensas [11] (tabla I).

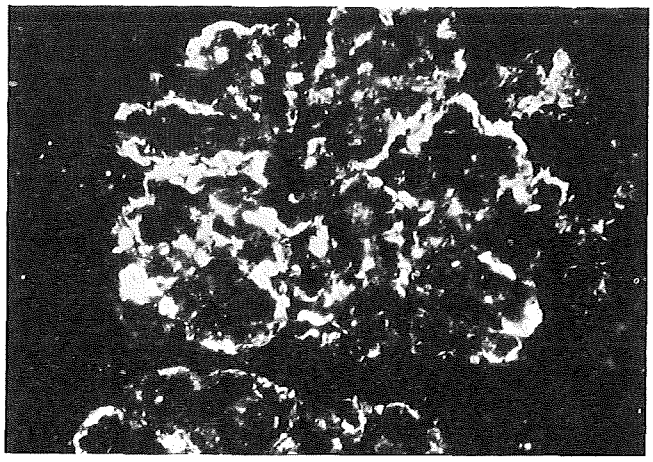

Fig. 1

Tabla I. ANTIGENOS PRODUCTORES DE LESION RENAL EN HUMANOS

EXOGENOS

Fármacos (sueros heterólogos, toxinas...)
Agentes infecciosos
- Bacterianos
  - Estreptococos nefritógenos
  - Estafilococo
  - Enterococo
  - Salmonella tifosa
  - Treponema pallidum
- Parásitos
  - Plasmodium malariaec, P. Falciparum
  - Schistosoma mansoni
  - Toxoplasma gondii
  - Echinococcus granulosus
- Virus
  - Hepatitis B.
  - Sarampión
  - Epstein-Barr
- Hongos
  - Candida Albicans

ENDOGENOS

Antígenos nucleares
Antígenos tubulares renales
Tiroglobulina
Antígenos tumorales
Inmunoglobulinas

El grupo de los antígenos exógenos, los más frecuentemente identificados, está compuesto principalmente por agentes infecciosos. Sin embargo, dado que cualquier material exógeno puede tener capacidad antigénica, se han descrito casos de glomerulonefritis asociado a inmunización con vacunas, penicilamina, trimetadiona, mercurio, oro y heroína.

Entre los agentes bacterianos y sobre todo en casos de infección persistente, se han descrito glomerulonefritis, identificándose antígenos bacterianos en el glomérulo en las siguientes situaciones clínicas: infección por estreptococos nefritógenos [35], infección de cortocircuitos atrio-ventriculares por Stafilococo albus [21] y Corynebacterium bovis [2], en casos de infección por Pneumococo y Salmonella typhosa [31,19], en pacientes con endocarditis bacteriana subaguda [24], en sífilis congénita y secundaria, lepra y candidiasis.

Se han descrito asimismo glomerulonefritis asociada a infecciones parasitarias en casos de malaria [38] toxoplasmosis [16], esquistosomiasis [12] e hidatidosis [30]. Se piensa que gran parte de las glomerulonefritis actualmente de etiología desconocida son causadas por virus. Los virus identificados hasta ahora como causantes de glomerulonefritis han sido: virus de la hepatitis B [6], el del sarampión en casos de encefalitis [8] y otros como parotiditis, varicela y mononucleosis infecciosa.

Los antígenos endógenos pueden también ser productores de glomerulonefritis en humanos. El mejor ejemplo lo constituye el lupus eritematoso sistémico, pudiéndose identificar en el glomérulo de los pacientes

afectos anticuerpos reactivos con distintos componentes nucleares [22]. El curso clínico de estos pacientes parece correlacionarse estrechamente con los niveles de anticuerpos anti-DNA circulantes [22].

Dentro de este grupo de antígenos endógenos, se han descrito glomerulonefritis en pacientes afectos de tiroiditis, siendo la tiroglobulina el antígeno implicado [28]. Antígenos tubulares renales, bien documentados en patología experimental, han tratado de ser implicados en distintas condiciones patológicas en humanos [27,34].

Distintos antígenos neoplásicos se han añadido como produtores de glomerulonefritis. En un paciente afecto de cáncer de colon se objetivaron depósitos glomerulares de antígeno carcinoembrionario [7]. En pacientes con carcinoma renal y glomerulonefritis, el antígeno implicado ha sido antígeno tubular renal [29].

C) Diagnóstico inmunopatológico de las glomerulonefritis humanas mediadas por inmuno-complejos

Se admite como diagnóstico de este tipo de lesión renal el hallazgo en inmunofluorescencia de un patrón granular de depósito de inmunoglobulinas y complemento. Este patrón y la cuantía del depósito corresponde, en general, a la lesión histológica presente. Dado que el depósito de complejos inmunes inicia la lesión histológica, aquéllos son más patentes al principio, pudiendo, incluso, desaparecer cuando la lesión histológica progresa. Es muy difícil definir un determinado patrón inmuno-histológico concreto de glomerulonefritis, aunque hay algunos datos que pueden ayudar a distinguirlas. Así, aunque la inmunoglobulina predominante es IgG, en algunas nefropatías el depósito de IgA es llamativo (LED, púrpura de Schönlein-Henoch, nefropatía IgA...).

Por supuesto la probable naturaleza de este tipo de lesión queda aclarada cuando se es capaz de identificar el sistema antígeno-anticuerpo implicado. El método de identificación del antígeno suele ser inmunofluorescencia; el anticuerpo puede tratar de extraerse del tejido renal mediante técnicas de elución a bajo pH y posterior identificación. Dado que el espectro de los antígenos posiblemente implicados es tan amplio, el investigador debe ayudarse de la historia y condición clínica del paciente para quedarse con unas pocas posibilidades antigénicas que deberá comprobar.

Lesión renal producida por reacciones inmunes con antígenos en o del riñón

En este caso no es el depósito de complejos inmunes en el glomérulo el responsable de la lesión renal sino que ésta se produce por la reacción de anticuerpos formados frente a antígenos propiamente renales (comúnmente de la membrana basal glomerular) o atrapados de manera inespecífica en el glomérulo. La lesión inmunológica se produce en este caso, de manera similar a la mediada por complejos circulantes, mediante la activación de sistemas mediadores (complemento, polimorfonucleares y quizá otros como coagulación y el sistema de las quininas). El papel de estos mediadores ha sido extrapolado de los estudios realizados en modelos experimentales.

1. Modelos experimentales

I. RESPUESTA INMUNE FRENTE A ANTIGENOS DEL RIÑON

A) Lesión renal producida por la inyección de anticuerpos heterólogos antimembrana basal

Este modelo de lesión experimental ocurre en dos fases. En la fase heteróloga el anticuerpo inyectado (si supera determinados niveles) se fija a la membrana basal glomerular. No está claramente determinado el antígeno responsable, pero parece tratarse de componentes no relacionados con colágeno. Entre 7 y 10 días después tiene lugar la fase autóloga, de la cual es responsable la respuesta de anticuerpos que el huésped fabrica frente a la proteína extraña inyectada (anticuerpo anti-membrana basal) y que se ha fijado en la membrana basal glomerular.

Esta lesión se caracteriza por un depósito continuo y lineal cuando es estudiada mediante inmunofluorescencia directa (fig. 2).

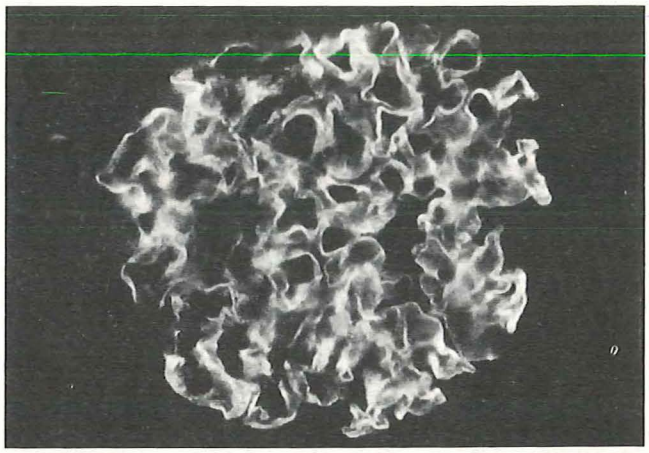

Fig. 2

B) Lesión renal producida por auto-anticuerpos antimembrana basal glomerular

Se ha podido demostrar [36] que ovejas inyectadas con membrana basal glomerular humana desarrollan una glomerulonefritis con rápida progresión a la insuficiencia renal y muerte en pocos meses tras la inmunización.

En otras especies animales es posible la inducción de autoanticuerpos anti-membrana basal, variando de unas especies a otras la severidad de la respuesta inmune [8].

Es interesante hacer notar los efectos de reactividad cruzada con otros tejidos, siendo posible, por ejemplo, inducir glomerulonefritis mediante la inyección de membrana basal pulmonar [37].

II. RESPUESTA INMUNE FRENTE A ANTIGENOS AJENOS A LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

En este punto se trata de documentar el daño glomerular debido a formación de anticuerpos frente a

antígenos presentes en el glomérulo pero no constituyentes del mismo, es decir, antígenos "atrapados" en esa localización. Actualmente se cree que esta posibilidad es muy interesante para entender la inmunopatogenia de muchas glomerulonefritis humanas. Recientemente se ha demostrado [38] que cuando a un animal en cuyo mesangio renal se ha conseguido localizar inmunoglobulinas agregadas, si se le expone a la presencia de anticuerpos circulantes anti-inmunoglobulinas, dicho animal desarrolla una glomerulonefritis.

Es de gran interés la observación [16] de que las lectinas, proteínas con propiedades de unión a carbohidratos, pueden unirse a la membrana basal glomerular y actuar como antígenos localizados en dicha situación para la formación de complejos inmunes "in situ", pudiendo dar lugar a glomerulonefritis. El interés de esta observación se basa en que en gran número de agentes infecciosos, patógenos para el hombre, están presentes sustancias que se comportan como las lectinas, existiendo la posibilidad de explicar por este mecanismo la producción de glomerulonefritis humanas.

2. Patología humana por anticuerpos antimembrana basal

Nos referiremos a continuación dentro de este grupo patológico solamente a los dos cuadros más comunes como son las distintas formas de glomerulonefritis y a la asociación de éstas con el cuadro de hemorragia pulmonar, constituyendo el síndrome de Goodpasture.

Inicialmente se sospechó el cuadro ante la presencia de depósitos lineales de inmunoglobulinas en inmunofluorescencia. Posteriormente [39] fue posible extraer anticuerpos del riñón de estos enfermos y producir la enfermedad al inyectarlos a primates. La patogenicidad de dichos anticuerpos pudo comprobarse al observar la recurrencia de la enfermedad en un enfermo al que se realizó un trasplante renal [39].

En la mayor parte de los casos el anticuerpo responsable es IgG, aunque se han descrito también casos por IgA e IgM [8]. La aparición de un patrón lineal de inmunofluorescencia es sólo el primer paso para hacer un diagnóstico de glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal, ya que posteriormente es necesario verificar su especificidad dado que a veces se producen depósitos lineales no específicos como en casos de riñones perfundidos para trasplante, en casos de diabetes mellitus y otros.

Aunque es un problema no totalmente aclarado, distintos estudios parecen señalar que el antígeno responsable de este tipo de respuesta inmune es una glicoproteína no colagénica de la membrana basal glomerular [17].

Es un problema sin resolver porque la membrana basal glomerular se convierte en antigénica. Parecen implicarse tanto agentes exógenos como endógenos. Entre los exógenos es llamativo el cuadro gripal que antecede en algunos pacientes y también la asociación con inhalación de solventes hidrocarbonados [40]. Para explicar la asociación del cuadro de glomerulonefritis y de hemorragia pulmonar, distintas observaciones [8] sugieren un proceso de reactividad cruzada entre ambas membranas basales y sustentan que los anticuerpos fijados a la membrana basal pulmonar sean los responsables de este cuadro respiratorio.

Conclusiones

1. Estudios experimentales han permitido definir los dos grandes tipos patogénicos de lesión glomerular de carácter inmunológico: anticuerpos antimembrana basal y complejos inmunes circulantes.
2. Dichos estudios experimentales han permitido, asimismo, conocer en profundidad los mediadores del daño glomerular inmunológico y mediante extrapolación el aproximarnos a la inmunopatogenia de las glomerulonefritis humanas.
3. Aproximadamente el 95 % de las glomerulonefritis humanas están causadas por depósito glomerular de complejos inmunes circulantes. Aunque algunos de los antígenos responsables han sido identificados (muchos de ellos infecciosos), la mayor parte de los agentes productores de glomerulonefritis es hoy desconocida.
4. Un pequeño porcentaje de glomerulonefritis humanas son producidas por anticuerpos antimembrana basal glomerular constituyendo un cuadro de mal pronóstico y asociándose con frecuencia al cuadro de hemorragia pulmonar que constituye el síndrome de Goodpasture.

Bibliografía

1. Beirne GJ, Waignild, Zimmerman SW, Macken PD y Burkholder PM. *Idiopatic crescentic glomerulonephritis.* Medicine, 56, 349, 1977.
2. Bolton WK, Sande ME, Normansell DE, Sturgill BC y Westervelt FB Jr. *Ventriculo-jugular shunt nephritis with corynebacterium bovis. Successful therapy with antibiotics.* American Journal of Medicine, 59, 417, 1975.
3. Buchmeier MJ y Oldestone MBA. *Virus induce immune complex disease: immunoassay or radioimmunoassay for the detection of immune complexes based. Identification of specific viral antigens and antibodies deposited in complexes during chronic lymphocytic choriomeningitis virus infection.* Journal of Immunology, 120, 1297, 1978.
4. Clagett JA, Wilson CB y Weigle WO. *Interstitial immune complex thyroiditis in mice. The role of autoantibody to thyroglobulin.* Journal of Experimental Medicine, 140, 1439, 1974.
5. Cochrane CG y Koffler D. *Immune complex disease in experimental animals and man.* Advances in Immunology, 16, 185, 1973.
6. Combes B, Stastuy P, Shorey J, Eigenbroadt EH, Barrera A, Hull AR y Carter NW. *Glomerulonephritis with deposition of Australian antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane.* Lancet, 2, 234, 1971.
7. Costanza ME, Pinn V, Schwartz RS y Nathanson L. *Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome.* New England Journal of Medicine, 289, 520, 1973.
8. Dayan AD y Stokes MI. *Immune complexes and visceral deposits of measles antigens in subacute sclerosing panencephalitis.* British Medical Journal, 2, 374, 1974.
9. Dixon FJ, Feldman JD y Vázquez JJ. *Experimental glomerulonephritis; the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis.* J Exp Med, 113, 899, 1961.
10. Dixon FJ, Andrews BS, Eisenberg RA, McConahey PJ, Theofilopoulos AN y Wilson CB. *Etiology and pathogenesis of a spontaneous lupus-like syndrome in mice.* Arthritis and Rheumatism, 21, 564, 1978.

11. Dixon FJ y Wilson CB. *Immunological renal injury produced by formation and deposition of immune complexes.* En "Immunological mechanisms of renal disease". Contemporary issues in Nephrology. Editado por Wilson CB. Vol. 3, pp. 1-34. Churchill Livingstone, New York, 1979.

12. Falcao HA y Gould DB. *Immune complex nephropathy in schistosomiasis.* Annals of Internal Medicine, 83, 148, 1975.

13. Germuth FG. *A comparative histologic and immunologic study in rabbits of induced hypersensitivity of the serum sickness type.* J Exp Med, 97, 257, 1953.

14. Germuth FG y Heptinstall RH. *The development of arterial lesions following prolonged sensitisation to bovine gammaglobulin.* Bull Johns Hopkins Hosp, 199, 58, 1957.

15. Germuth FG y Rodríguez E. *Immunopathology of the Renal Glomerulus.* Little, Brown and Co, Boston, 1973, p. 15.

16. Ginsburg BE, Wasserman J, Huldt G y Bergstrand A. *Case of glomerulonephritis associated with acute toxoplasmosis.* Brithish Medical Journal, 3, 664, 1974.

17. Golbus SM y Wilson CB. *Experimental glomerulonephritis induced by in situ formation of immune complexes in glomerular capillary wall.* Kidney Int, 16, 148, 1979.

18. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF y Hunter JLP. *Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions.* Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 100, 660, 1959.

19. Hyman LR, Jenis EH, Hill GS, Zimmerman SW y Burkholder PM. *Alternate C_3 pathway activation in pneumococcal glomerulonephritis.* American Journal of Medicine, 58, 810, 1975.

20. Kano K, Beldotti L, Milgram F y Schwartz RS. *Glomerulonephritis in the graft-vs-host reaction: serologic demonstration of anti-host antibodies.* Journal of Immunology, 112, 410, 1974.

21. Kaufman DB y McIntosh R. *The pathogenesis of the renal lesion in a patient with streptococcal disease, infected ventriculoatrial shunt, cryoglobulinemia and nephritis.* American Journal of Medicine, 50, 262, 1971.

22. Koffler D. *Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus.* Annual Review of Medicine, 25, 149, 1974.

23. Lerner R, Glassock RJ y Dixon FJ. *The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis.* Journal of Experimental Medicine, 126, 989, 1967.

24. Levy RL y Hong R. *The immune nature of subacute bacterial endocarditis (SBE) nephritis.* American Journal of Medicine, 54, 645, 1973.

25. Linder E, Pasternack A y Edgington TS. *Pathology and immunology of age-associated disease of mice and evidence for an autologous immune complex pathogenesis of the associated renal disease.* Clinical Immunology and Immunopathology, 1, 104, 1972.

26. Mauer SM, Sutherland DER, Howard RJ, Fish AJ, Najarian JS y Michael AF. *The glomerular mesangium. III. Acute immune mesangial injury: a new model of glomerulonephritis.* Journal of Experimental Medicine, 137, 553, 1973.

27. Naruse T, Kitamura K, Miyakawa Y y Shibata S. *Deposition of renal tubular epithelial antigen along the glomerular capillary walls of patients with membranous glomerulonephritis.* Journal of Immunology, 110, 1163, 1973.

28. O'regan S, Fong JSL, Kaplan BS, De Chadarevian JP, Papointe N y Drummond KN. *Thyroid antigen-antibody nephritis.* Clinical Immunology and Immunopathology, 6, 341, 1976.

29. Ozawa T, Pluss R, Lacher J, Boedecker E, Guggenheim S, Hammond W y McIntosh R. *Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy. I. Studies on the nature and immunopathogenic significance of glomerular bound antigen and antibody, isolation and characterization of tumor specific antigen and antibody and circulating immune complexes.* Quarterly Journal of Medicine, 44, 523, 1975.

30. Sánchez Ibarrola A, Sobrini B, Guisantes J, Pardo J, Díez J, Monfa JM y Purroy A. *Membranous glomerulonephritis secondary to hydatid disease of the liver.* American Journal of Medicine, 70, 311, 1981.

31. Sitprija V, Pipatanagul V, Boonpucknavig V y Boonpucknavig S. *Glomerulitis in typhoid fever.* Anuals of Internal Medicine, 81, 210, 1974.

32. Steblay RW. *Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant.* Journal of Experimental Medicine, 116, 253, 1962.

33. Steblay RW y Rudofsky U. *Autoimmune glomerulonephritis induced in sheep by injections of human lung and Freund's adjuvant.* Science, 160, 204, 1968.

34. Strauss J, Pardo V, Koss MN, Griswold W y McIntosh RM. *Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis. I. Studies on nature of glomerular-bound antibody and antigen identification in a patient with sickle cell disesae and immune deposit glomerulonephritis.* American Journal of Medicine, 58, 382, 1975.

35. Treser G, Sermar MTA, Sagel I Franklin MA y Lange K. *Partial characterization of antigenic streptococcal plasma membrane components in acute glomerulonephritis.* Journal of Clinical Investigation, 49, 762, 1970.

36. Unanue ER y Dixon FJ. *Experimental glomerulonephritis: immunological events and pathogenetic mechanisms.* En "Advances in Immunology". Editado por Humphrey J y Dixon FJ. Academic Press, New York, 1967.

37. Vosti KL, Lidberg LH, Kosek JC y Raffel S. *Experimental streptococcal glomerulonephritis: Longitudinal study of a laboratory model resembling human acute poststreptococcal glomerulonephritis.* Journal of Infectious Diseases, 122, 249, 1970.

38. Ward PA y Kibukamusoke JW. *Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulonephritis of quartan malaria.* Lancet, 1, 283, 1969.

39. Wilson CB. *Immune complex glomerulonephritis.* Proceedings of the 5th International Congress of Nephrology, México 1972, Vol. 1, p. 68. Basel: Karger.

40. Wilson CB y Dixon FJ. *The renal response to immunological injury.* En The Kidney. Editado por Brenner BM y Rector FC Jr., p. 838. WB Saunders, Philadelphia, 1976.