

FISIOPATOLOGIA DE LA COAGULACIÓ EN LES NEFROPATIES

A. COVARSI

La participació dels processos de coagulació en la patogènia de les nefropaties és un fet demostrat tant a escala de la patologia experimental animal, com en els equivalents humans. Les lesions renals induïdes per l'administració d'immunocomplexos, endotoxines i substàncies col·loïdals reproduïxen amb tota la fidelitat les lesions trobades a les glomerulonefritis humanes, en les quals el paper patogènic de la coagulació intravascular és evident.

Ens centrarem fonamentalment en les nefropaties glomerulars i farem un repàs lleuger al fracàs renal, a la hipertensió arterial maligna i a la crisi de rebuig del trasplantament renal.

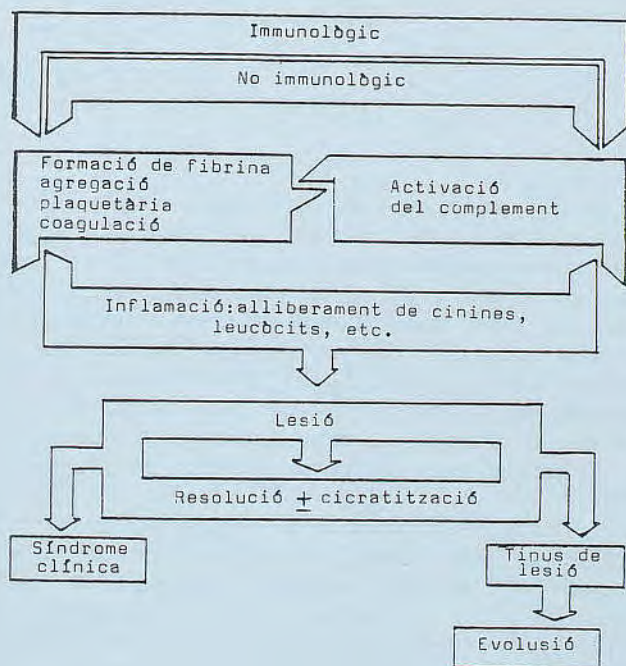
L'origen immunològic d'una gran part de les afectacions glomerulars és un fet prou conegut; aquestes afectacions provenen de la resposta immune de l'organisme davant d'algunes estimulacions antigèniques. De vegades s'originen perquè hi ha anticossos circulants dirigits contra un antigen localitzat a la membrana basal glomerular i, en la immunofluorescència, donen un patró linial; tanmateix, la major part de vegades són degudes a la presència de complexos antigens-anticossos i que, en funció del tipus d'antigen i d'anticossos que componen aquests complexos tindran un volum i un grau de solubilitat que, en definitiva, seran els factors que condicionaran el seu assentament en el capillar glomerular; la immunofluorescència donarà, en aquest cas, un patró granular.

En ambdues situacions és la participació dels «mediadors de lesió» —és a dir, de l'activació del complement i de la posta en marxa dels mecanismes de coagulació— allò que produirà la lesió renal. Ambdós mecanismes estan íntimament relacionats i l'activació d'un d'ells pot posar en marxa l'altre (taula 1).

Les alteracions consecutives a la presència d'anticossos anti-membrana basal estan caracteritzades per una evolució severa, que pro-

gressa fins arribar a l'esclerosi i a l'obliteració completa dels glomèruls. De vegades les lesions produïdes pels complexos circulants es limiten a l'assentament en la vessant externa de la membrana basal (GN extra-membranosa), i d'altres van acompanyades de lesions proliferatives cel·lulars (GN proliferatives), que evolucionen a l'esclerosi glomerular. El fet que diversos mecanismes originin unes lesions semblants, que un mateix mecanisme doni lloc a lesions diferents i a l'associació de dipòsits de fibrina amb el dany glomerular que evoluciona a l'esclerosi, suggereixen la participació de la coagulació com a medidora de les lesions iniciades immunològicament.

TAULA I -

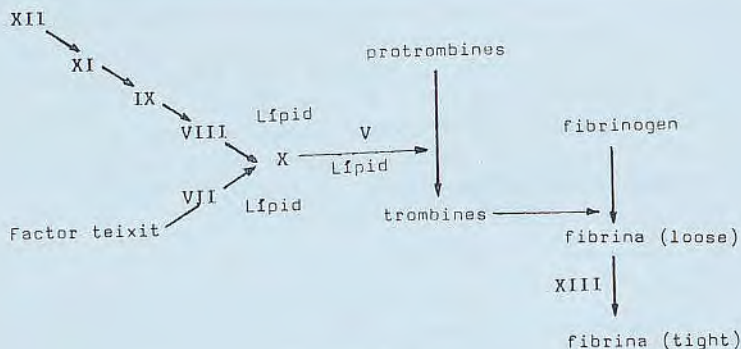


TAULA I

L'activació del factor XII de la coagulació, així com l'alliberament de la tromboplastina del teixit posen en marxa els sistemes extrínsec i intrínsec, que porten a la formació de trombina (taula 2) i que, actuant sobre el fibrinogen plasmàtic formarà el gel de fibrina el qual, per l'acció del factor XII, esdevindrà un gel estable.

TAULA 2

Mecanisme de coagulació soluble -



TAULA II

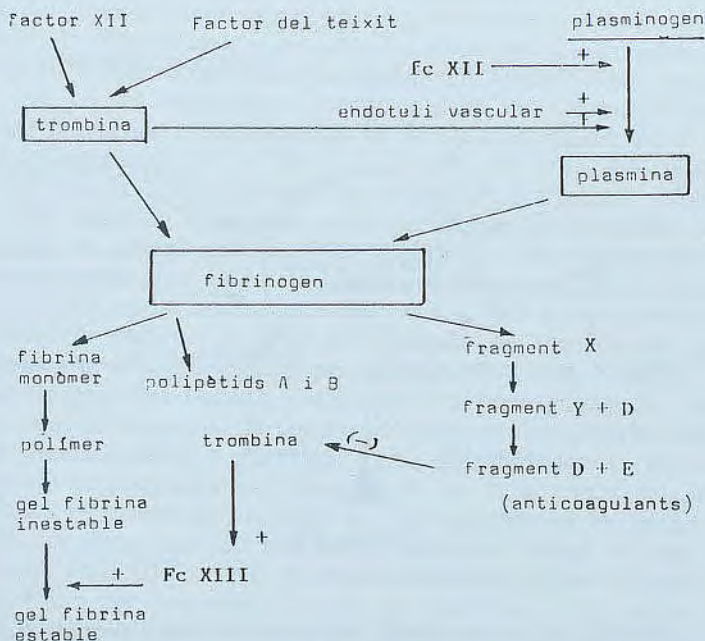
Per l'acció de la trombina i els activadors de la fibrinolisi, es posa en marxa un mecanisme compensador —el sistema fibrinolític— per evitar la coagulació generalitzada, el qual, tenint com a substrat el mateix fibrinogen donarà origen a uns productes de degradació (PDF), els fragments X i Y dels quals, d'una banda, són anticoagulants i exerceixen una acció competitiva amb la trombina i formen amb la fibrina complexos insolubles i incoagulables i, d'altra banda, uns fragments de pes molecular baix —els D i E— que, amb els polímers de fibrina formen un coàgul anormal; a més, davant la presència dels fragments X i Y les plaquetes gairebé no responen als factors agregants (taula 3).

En el curs del procés fisiològic de la coagulació el paper de les plaquetes és el de localitzar el coàgul al nivell de l'efracció vascular, mitjançant l'adhesivitat a les fibres collàgenes exposades per la lesió de l'endoteli vascular i per la seva agregabilitat afavorida per l'alliberament d'ADP. Sobre aquestes plaquetes agregades hi apareixeran els primers dipòsits de fibrina que portaran a la formació del coàgul definitiu.

Com a conseqüència de l'acció directa dels immunocomplexos, o bé a través de l'activació del complement, de l'agregació plaquetària o de l'efracció de l'endoteli vascular, es posen en marxa els mecanismes hemostàtics, superant així el límit al qual estan normalment confinats. L'alteració subsegüent del fibrinogen, les variacions que hi ha en altres factors de la coagulació així com l'activació del sistema fibrinolític són tots ells reflexos de l'estímul inicial. D'una banda, es posa en marxa

TAULA 3 : -

Coagulació i fibrinolisi



TAULA III

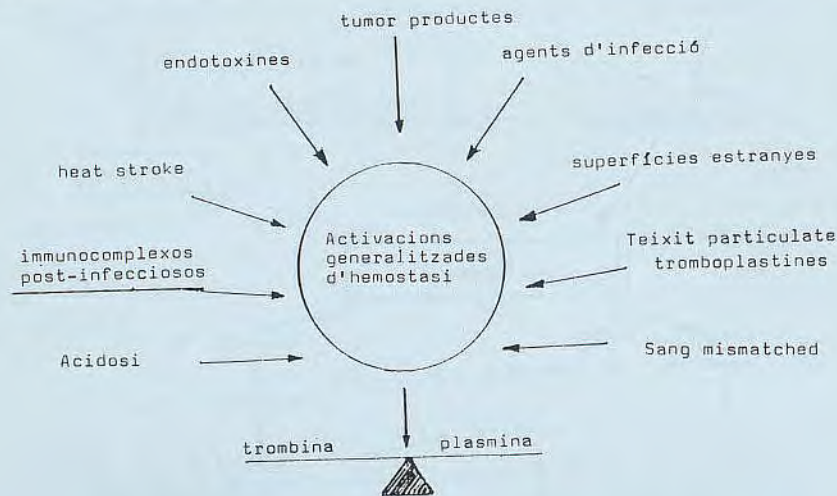
l'activació de la trombina, i de l'altra, s'inicien una sèrie de mecanismes protectors. Del predomini de l'una o dels altres en resultaran els signes d'una CID, amb dipòsit de fibrina als vasos, o els signes d'activació de la fibrinolisi amb l'augment dels PDF sèrics o, finalment, una associació d'ambdues.

Té lloc una trombosi intravascular i una coagulació quan s'associen amb una àmplia varietat de lesions renals experimentals i clíniques. La presència de fibrina en els vasos i els glomèruls i l'increment dels productes de degradació de la fibrina a la sang i a l'orina suggereix que el procés de coagulació intravascular i la lisi de fibrina estan accelerats en els vasos renals d'algunes nefropaties (taula 4).

La coagulació intravascular es manifesta a escala renal en dues circumstàncies; una com a localització renal d'una CID, i l'altra com a conseqüència del dany endotelial secundària a un procés immunològic o no.

TAULA 4

Causes de la coagulació intravascular disseminada -



TAULA IV

La inducció de la coagulació intravascular per l'administració de trombina, tromboplastina o Liquoid, provoca una sèrie de lesions renals que reproduïxen les de les glomerulonefritis humanes, llevat dels dipòsits subepitelials. Aquestes lesions són:

1. Dipòsits fibrinoïdals subendotelials i mesangials els quals, en la microscòpia electrònica, mostren la periodicitat de la fibrina.
2. Tumefacció i proliferació de les cèl·lules intercapil·lars.
3. Acumulació del material hialí, que comporten l'obliteració completa dels capil·lars glomerulars i alteracions de la membrana basal.
4. Formació de semillunes fibroepitelials.

Aquests canvis glomerulars són secundaris a la presència del material fibrinoïdal en el *mesangi*, equivalent renal del S.R.E. que condiciona la proliferació cel·lular amb una fagocitosi posterior; quan aquest dipòsit és intens, apareix un material hialí que porta a la cicatrització i l'esclerosi glomerular. La fibrina que escapa a través dels capil·lars, l'espai de Bowmann, origina la proliferació epitelial amb la formació de les semillunes.

La participació de la coagulació intravascular en les glomerulonefritis per anticossos anti-membrana basal glomerular és posada de manifest en la nefritis experimental de Masugi en la qual, independentment del dipòsit d'immunoglobulines a la membrana basal, apareixen dipòsits de fibrina detectables amb les tècniques d'immunofluorescència o amb la microscòpia electrònica al nivell subendotelial i *mesangial*, així com en les semillunes. Una altra dada que permet d'asseverar aquesta patogènia és la prevenció de les lesions mitjançant el tractament anticoagulant.

Així mateix, l'administració de complexos preformats solubles en una gran quantitat i ràpidesa, o la de complexos insolubles, origina l'aparició de lesions proliferatives semblants a les que apareixen de manera espontània en els ratolins NZB per complexos DNA - anti DNA, i a les de la malaltia aleutiana dels visons, per complexos de virus. En ambdues malalties la mort es produeix per insuficiència renal si les lesions no són previngudes per un tractament amb heparina.

En la patologia humana s'aprecien alteracions glomerulars similars a les característiques de la coagulació intravascular experimental, tant en les glomerulonefritis primitives com en les secundàries i en les crisis de rebuig de trasplantament renal en les quals, al costat dels dipòsits de fibrina es detecta la presència de PDF augmentats en sang i orins.

En un altre grup de nefropaties l'afectació renal és una localització més de la CID, on els fenòmens vasoactius juguen un paper patogènic. En el xoc hemorràgic i en el xoc endotòxic s'han trobat nivells sèrics elevats de catecolamines; la infusió d'aquestes catecolamines pot induir, també, l'aparició d'un estat de xoc i la coagulació intravascular. Les contrapartides clíniques d'aquestes situacions experimentades són la insuficiència renal aguda amb necrosi tubular i la necrosi cortical de la insuficiència renal post-part. En ambdues situacions podem observar els dipòsits de fibrina en la microscòpia electrònica, acompanyats d'un augment de les PDF sèriques. Una situació on ha estat molt evident la presència de la CID, amb el descens dels nivells sanguinis de fibrinogen i plaquetes i amb el consum de factors de la coagulació, és la síndrome hemolítico-urèmica, en la qual el tractament anticoagulant sembla exercir un efecte beneficiós.

La participació de la coagulació intravascular en les nefropaties només la podem assumir amb criteris morfològics, amb la presència dels dipòsits de fibrina, la qual cosa es pot demostrar per l'existència de masses fibrilars amb l'estructura periòdica característica en la microscòpia electrònica i per la fixació en immunofluorescència d'antisèrums específics antifibrinògens. Dels arguments biològics, el descens del fibrinogen i les plaquetes i el consum dels factors són rarament objectivats, i l'augment dels PDF ens parla de la lisi de la fibrina en el lit vascular. La localització renal podria quedar assegurada excepcional-

ment demostrant una disminució dels factors de la coagulació en la sang venosa renal en relació amb l'arterial. D'altra banda, l'augment dels PDF a l'orina respecte al plasma, hem d'interpretar-lo prudentment donada l'activitat fibrinolítica cortical.

En funció de la participació de la coagulació, MC DONALD i colls. han fet la següent classificació de les nefropaties:

1. Sense evidència de C.I.
 - G.N. extramembranosa
 - Lesions mínimes
2. Estímul únic i de durada curta:
 - IRA isquèmica
 - Síndrome hemolítico-urèmica lleu
 - Glomerulonefritis post-estreptocòccica
3. Estímul reiterat que desapareix en suprimir la causa:
 - Toxèmia gravídica
4. Estímul continu:
 - Glomerulonefritis proliferatives cròniques
 - Síndrome hemolítico-urèmica severa
 - Crisis de rebuig del trasplantament
5. Aparició de C.I. en situació preterminal:
 - Hipertensió maligna.

L'existència de nivells elevats de PDF a la sang i/o l'orina, com a reflex del paper patogènic de la coagulació intravascular, hom ha intentat de relacionar-la amb diversos paràmetres clínics, biològics i histològics, sense que d'antuvi s'arribés a una conclusió uniforme (taula 5). La selecció de les dades i el seu estudi crític ha permès d'arribar a conclusions més orientadores:

1. Els PDF sèrics es troben elevats en casos on la CID és prou detectada, en la insuficiència renal aguda i en la síndrome hemolítico-urèmica, així com en alguns casos de glomerulonefritis l'activitat histològica de la qual és prou severa i manifesta.
2. Els PDF a l'orina no mostren correlació amb els diversos tipus histològics, llevat de les glomerulonefritis extramembranoses i les «lesions mínimes», on acostumem a trobar valors lleugerament superiors als normals i de pes molecular baix.
3. Hi ha correlació entre els PDF a l'orina i la presència de dipòsits de fibrina en immunofluorescència i la microscòpia electrònica.
4. No hi ha correlació entre els PDF a l'orina i la intensitat de la proteïnúria; tanmateix, quan la proteïnúria és selectiva es troben PDF molt escassos i de pes molecular baix, i quan no és selectiva es troben més intensament i amb un pes més alt.

TAULA V. — *Correlació PDF orina.*

BIBLIOGRAFIA

Correlació

BRIGGS, SHAH	proteïnúria
CLARKSON	proteïnúria en LM i GN EM
NAISH	proteïnúria i dipòsits fibrina
EKERT	proteïnúria no selectiva
CLARKSON	tipus histològic
STIEHM	urea plasmàtica
HALL	selectivitat proteïnúria

No correlació

BRIGGS, STIEHM	PDF sèrum
NAISH	proteïnúria (intensitat)
CLARKSON, NAISH	selectivitat proteïnúria
BRIGGS	urea plasmàtica

5. El fet de trobar PDF de pes molecular baix a l'orina d'animals sans —als quals se'ls ha injectat PDF marcats prèviament—, en humans sense afectació renal i amb tractament fibrinolític i en glomerulonefritis amb proteïnúries selectives, suggereix que un dels mecanismes d'aparició dels PDF a l'orina és la filtració glomerular.

6. La troballa d'activitat fibrinolítica a l'escorça renal i la seva correlació amb els PDF a l'orina, mostra que un altre mecanisme per a justificar la presència de PDF a l'orina és la lisi de la fibrina glomerular.

7. Un tercer mecanisme menys important és la lisi en el tracte urinari sota el fibrinogen filtrat pel capillar glomerular.

Pel que fa al sistema fibrinolític en les glomerulonefritis, l'estudi de l'activitat fibrinolítica cortical ha donat resultats que discrepen. Si bé la major part d'autors estan d'acord que és present al nivell de la medulla renal, les opinions difereixen quant a la localització cortical; segons uns, els petits vasos i els capillars glomerulars normals són capaços de lisar les plaques de fibrina davant la presència de plasminogen; d'altres, però, refereixen aquesta activitat al capillar glomerular inflammat (glomerulonefritis). Els estudis del sistema fibrinolític plasmàtic no permeten, ara com ara, conclusions precises.

Pel que fa a la nostra casuística, de cent estudis de la fibrinolisi en glomerulonefritis primitives i secundàries, hem trobat una correlació molt estreta entre la presència de la síndrome nefròtica i l'augment

plasmàtic d'un inhibidor, la macroglobulina i del fibrinogen. La disminució de la lisi de les plaques de fibrina per l'euglobulina en la malaltia de Berger, requereix estudis més amplis per a conclusions posteriors.

L'actitud terapèutica del que hem exposat abans és el tractament anticoagulant. La seva utilització ha estat eficaç en la síndrome hemolítico-urèmica i en alguns casos d'insuficiència renal aguda, però, en la major part de casos, l'esperança posada en les seves bases patogèniques i experimentals s'ha vist defraudada pels resultats obtinguts, tot i que alguns autors han aportat efectes beneficiosos en aquells casos en què la participació de la coagulació intravascular és més palesa.

BIBLIOGRAFIA

- BERGSTEIN, J. M. i MICHAEL, A. F.: *Cortical fibrinolytic activity in normal and disease human kidney*, «I. Lab. Clin. Med.», núm. 79, ps. 701-709, 1972.
- CLARKSON, A. R., McDONALD, M. K., PETRIC, J. J. B., CASH, J. D. i ROBSON, J. S.: *Serum and urinary fibrin/fibrinogen degradation products in glomerulonephritis*, «Brit. Med. J.», núm. 3, ps. 447-451, 1971.
- DEYKIN, D.: *The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation*, «New Engl. J. Med.», núm. 283, ps. 636-644, 1970.
- EKBERG, M. i PANDOLFI, M.: *Origin of urinary fibrin/fibrinogen degradation products in glomerulonephritis*, «Brit. Med. J.», núm. 2, ps. 17-19, 1975.
- HALL, C. L., PEJHAM, TERRY, J. M. i BLAINNEY, J. D.: *Urinary fibrin-fibrinogen degradation products in nephrotic syndrome*, «Brit. Med. J.», núm. 1, ps. 419-422, 1975.
- JOSSO, F., COSSON, A., GIROT, R. i GAZENGEL, C.: *Coagulation intravasculaire et néphropaties*, «Act. Nephrol. Hop. Necker», ps. 182-200, Edit. Flammarion, París, 1973.
- KINCAID-SMITH, P., SAKER, B. M. i FAIRLEY, K. F.: *Anticoagulants in «irreversible» acute renal failure*, «Lancet», núm. 2, ps. 1.360-1.363, 1968.
- KINCAID-SMITH, P.: *Coagulation and renal disease*, «Kidney Intern», núm. 2, ps. 183-190, 1972.
- MCDONALD, M. K., CLARKSON, A. R. i DAVISON, A. M.: «The role of coagulation in renal disease». A *Glomerulonephritis II*, ps. 809-828, Edit. John, Wiley and Sons, Nova York, 1973.
- NAISH, P., EVANS, D. J. i PETERS, D. K.: *Urinary fibrinogen derivative excretion and intraglomerular fibrin deposition in glomerulonephritis*, «Brit. Med. J.», núm. 1, ps. 544-546, 1974.
- VASSALLI, P., i MCCLUSKEY, R. T.: *Rôle du processus de coagulation dans les affections glomérulaires d'origine immunologique*, «Act. Nephrol. Hop. Necker», ps. 55-72, Edit. Flammarion, París, 1971.
- WARDLE, E. N., MENON, I. S. i RASTOGI, S. P.: *Study of protein and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis*, «Brit. Med. J.», núm. 2, ps. 260-263, 1970.
- WARDLE, E. M. i ULDALL, P. R.: *Effect of heparin on renal function in patients with oliguria*, «Brit. Med. J.», núm. 4, ps. 135-138, 1972.