

Complemento hemolítico en la glomerulonefritis difusa aguda

Por:

Prof. SANDALIO DURAN ALVAREZ,* Lic. BAGLANDO DOUGLAS MALCOM,**
Dr. JUAN AGUILAR VALDES***

Durán Alvarez, S. y otros. *Complemento hemolítico en la glomerulonefritis difusa aguda.*
Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Se determinó la actividad hemolítica del complemento, por la habilidad de lisar eritrocitos y la hemoglobina liberada estar en proporción directa con la actividad del complemento en el suero problema. Previamente dosificamos el nivel del complemento sérico en 100 niños, aparentemente sanos, de color de piel, edad y sexo diferentes, obteniéndose en ellos los valores de 29 ± 3 CH50 (unidades de hemólisis por mililitro). Se estudiaron 85 pacientes que no tenían antecedentes de nefropatías, pero presentaban un cuadro clínico compatible con glomerulonefritis difusa aguda. Se excluyeron los pacientes que fueron investigados después de 15 días de la aparición de los síntomas. Se encontraron 12 (14%) con cifras normales de complemento y 73 (86%) hipocomplementémicos. En los pacientes estudiados evolutivamente el complemento regresó a cifras normales antes de transcurrir 8 semanas del inicio de los síntomas (promedio 23,3 días). No se encontraron diferencias significativas en el cuadro clínico ni en la morfología glomerular con microscopía óptica entre los pacientes hipocomplementémicos y normocomplementémicos.

INTRODUCCION

Después de la descripción del complemento hemolítico por *Bordet*, en 1898,¹ que según algunos,² había descubierto en 1895, aparecieron una serie de trabajos que informaban hipocomplementemia en enfermedades renales, que sus autores atribuían a la uremia.³ *Gunn* en 1914⁴ informó diariamente el complemento en 4 pacientes con glomerulone-

fritis aguda posestreptocócica, y observó gran depresión de éste, y trabajos posteriores han demostrado que esto ocurre en la mayoría de los pacientes con glomerulonefritis difusa aguda.^{5,6}

La evidencia que el complemento tiene es importante en la patogenia de ciertas glomerulonefritis; se fundamenta en los puntos siguientes:⁷

1. Cuando el complemento se fija a un complejo antígeno-anticuerpo tiene la capacidad potencial de iniciar un proceso inflamatorio.
2. Los niveles de complemento sérico son bajos en varios tipos de glomerulonefritis.
3. Estudios con anticuerpos fluorescentes demuestran la presencia

* Profesor auxiliar de pediatría, jefe del servicio de nefrología del hospital "William Soler", San Francisco 10112, Habana 8, Cuba.

** Licenciado en bioquímica, responsable del laboratorio de nefrología, hospital "William Soler".

*** Especialista de I grado en pediatría, servicio de nefrología, hospital "William Soler".

de complemento en la membrana basal del glomérulo.

4. La desaparición del complemento marcado con isótopos radiactivos es más rápida en enfermos de glomerulonefritis.

El sistema del complemento en el ser humano está formado por nueve componentes, cuyas acciones mutuas son indispensables para la hemólisis inmunitaria.

El primer componente del complemento (C1) consta de tres subunidades, C1q, C1r y C1s. La fracción C1q se fija a IgG o IgM produciendo activación de C1s a C1-esterasa; la C1-esterasa actúa sobre C4 y C2 y forma un complejo de C4-C2 que puede desdoblarse enzimáticamente la molécula de C3. En esta etapa de activación del complemento ocurren las reacciones de adherencia y fagocitosis inmunitaria. La participación de C3 en la reacción va seguida de la fijación de C5, C6 y C7, de las cuales dependen la producción de factores quimiotácticos leucocitarios potentes.

El exudado inflamatorio resultante con acúmulos de leucocitos polimorfonucleares produce lesión de membrana por liberación de enzimas proteolíticas.

La activación de C8 produce poros en la membrana con la entrada de iones en la célula y por último C9 produce la lisis celular.

La actividad del complemento total (C') puede ser medida por C'H50, que es la actividad que produce hemólisis del 50% de los hematíes *in vitro*.

Esta técnica es poco asequible, por lo que es sustituida a menudo por la determinación de B1C-globulina, que es producto de degradación de B1A-globulina, que es a su vez el C3, o tercera fracción del complemento.⁵

MATERIAL Y METODO

Se determinó la actividad del complemento sérico medida por su habilidad de

lisar eritrocitos y la hemoglobina liberada estar en relación o proporción directa con la actividad del complemento en el suero problema, según el método propuesto por Kabat y Mayer en 1961.⁹

Se estudiaron previamente 100 niños, aparentemente sanos, de diferentes colores de piel, edad y sexo, obteniéndose la cifra de 29 ± 3 C'H50 (unidades de hemólisis por mililitro).

Se estudiaron todos los pacientes que presentaban un cuadro compatible con glomerulonefritis difusa aguda, sin antecedentes de nefropatía, que ingresaron en nuestro servicio en el periodo comprendido entre septiembre 1 de 1975 hasta mayo 31 de 1977, ambos inclusive.

Se consideró hipocomplementemia la determinación de C'H50 inferior a 26 y normocomplementémicos los pacientes que tenían 26 o más C'H50.

Los pacientes estudiados después de 15 días del inicio de los síntomas no fueron incluidos en este informe.

Las biopsias renales se practicaron por punción con trocar de Menghini, fijadas en Dubocq-Brasil, mediante el método clásico de inclusión en parafina, coloreado con hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómica de Mallory y plata metenamina, y fueron vistas a través del microscopio óptico.

RESULTADOS

En el periodo analizado ingresaron en el servicio de nefrología del hospital "William Soler", con las características para ser incluidas en este trabajo, 85 pacientes, 73 con hipocomplementemia y 12 con cifras normales de complemento.

Como podemos observar en el cuadro de este trabajo, en los signos cardinales de la enfermedad: hematuria, hipertensión y edema, no se encontraron diferencias significativas y las complicaciones se presentaron en los pacientes hipocomplementémicos.

CUADRO

HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO MAS IMPORTANTES: EN 85 PACIENTES CON GNA

	<i>Hipocomplementémicos</i>		<i>Normocomplementémicos</i>	
	<i>No. pacientes</i>	<i>%</i>	<i>No. pacientes</i>	<i>%</i>
Hematuria macroscópica	28/73	38.4	4/12	33.3
Hipertensión arterial	30/73	41.1	7/12	58.3
Edema	50/73	68.5	9/12	75.0
Insuficiencia cardíaca	1/73	2.7	0/12	—
Encefalopatía hipertensiva	2/73	2.7	0/12	—
Insuficiencia renal (anuria)	2/73	2.7	0/12	—
Título de ASO > 250 U	26/31	83.9	2/3	66.7
Estreptococo B hemolítico	3/26	11.5	0/4	—
<i>Antecedente infeccioso</i>				
Respiratorio	30/73	41.1	4/12	33.3
Piel	12/73	16.4	2/12	16.7
Sin precisar	31/73	42.5	6/12	50.0
<i>Sexo</i>				
Masculino	54/73	74.0	9/12	75.0
Femenino	19/73	26.0	3/12	25.0

La elevación del título de antiestrep-tolisina O, que no se realizó en todos los pacientes, se encontró en un porcentaje mayor de pacientes con complemento bajo. El antecedente de infección se recogió en forma similar en los dos grupos y en cuanto al sexo, predominó el masculino en igual proporción.

Se realizó biopsia renal percutánea en 36 pacientes hipocomplementémicos (49%) y en 6 normocomplementémicos (50%), sin que se encontraran diferencias en la morfología glomerular al estudiarse con microscopio óptico.

En el gráfico de este trabajo podemos observar la evolución de los niveles de complemento y observamos que un paciente normalizó este parámetro a los diez días y otro a los cincuenta y dos días, para normalizarse en todos antes de las 8 semanas y como promedio a los 23.3 días de la aparición de los síntomas.

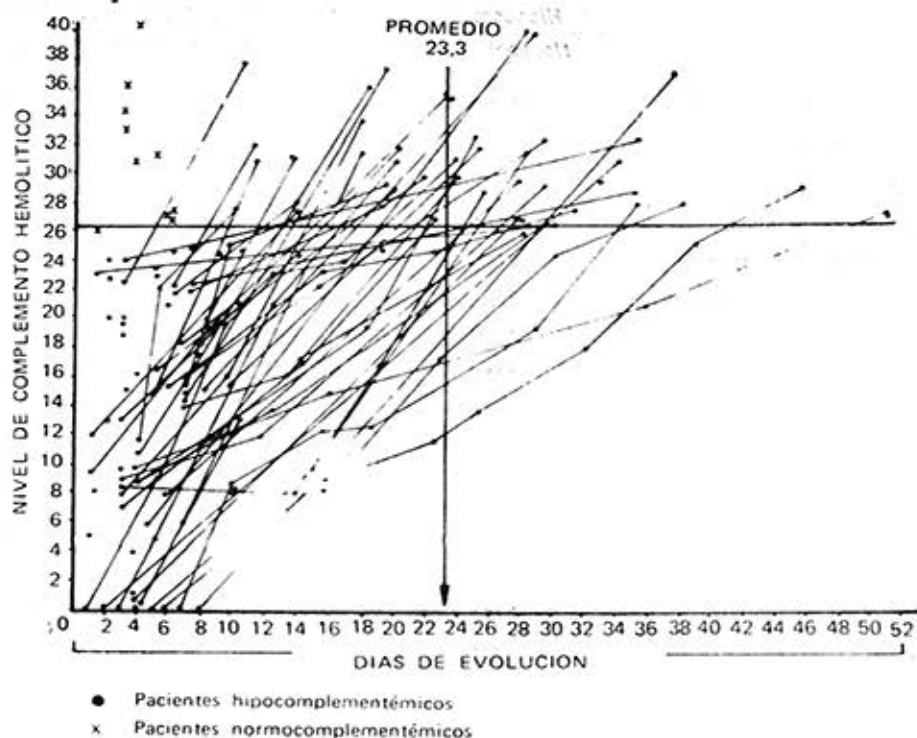
COMENTARIOS

Es bien conocido que los niveles de complemento hemolítico están bajos en el estadio precoz de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica, y se acepta como una entidad con hipocomplementemia, observando *Lange*⁶ que éste puede permanecer bajo, de 3 a 6 semanas después de glomerulonefritis aguda, pero algunos estudios han demostrado que la hipocomplementemia no se presenta en todos los pacientes.¹⁰⁻¹²

Tina y colaboradores,¹⁰ en 25 niños estudiados encontraron 28% con cifras normales de complemento entre los 7 y 10 días del inicio de los síntomas; *Gotoff y colaboradores*¹³ en un estudio de 24 pacientes informan 2 con niveles normales en la primera semana; *West y colaboradores*¹⁴ en 37 pacientes refieren 2 con complementemia normal y *Strife y colaboradores*¹² en 182 niños

Gráfico

DETERMINACION Y EVOLUCION DEL COMPLEMENTO HEMOLITICO



estudiados encontraron 20 con cifras normales de complemento.

Nosotros estudiamos 85 niños en los primeros días de la aparición de los síntomas de la glomerulonefritis aguda y encontramos 12 (14%) con cifras normales de complemento y 73 (86%) con hipocomplementemia. En todos los pacientes que se estudiaron evolutivamente, esta cifra se normalizó antes de las ocho semanas del inicio de la enfermedad. Exceptuando dos pacientes, en todos los demás la cifra se normalizó antes de las seis semanas y en un gran porcentaje de pacientes éste ascendió a cifras normales después de dos semanas de evolución; como promedio se normalizó a los 23.3 días.

Strife y colaboradores¹², que hicieron biopsia renal a 9 pacientes normocomplementémicos y 6 hipocomplementémi-

cos en su serie de 182 niños, no encontraron diferencias en la morfología glomerular por microscopía óptica y electrónica y las diferencias encontradas en la inmunofluorescencia las consideran casuales.

Realizamos biopsia renal y estudio con microscopio óptico en 6 pacientes normocomplementémicos (50%) y en 36 hipocomplementémicos (49%), sin encontrar diferencias morfológicas entre los dos grupos.

Los mecanismos causantes de la hipocomplementemia no están claros, pero se han valorado: la pérdida urinaria, aunque no es, aparentemente, el mecanismo fundamental,¹³ la fijación sobre complejos antígeno-anticuerpos circulantes o hísticos, pero no totalmente demostrado,¹⁴ la síntesis disminuida señalada por algunos¹⁵ y también se ha

planteado la posibilidad de algún inhibidor específico¹⁷ o la existencia de un factor lítico,¹⁸ pueden ser los causales.

De todos ninguno parece definitivo y es posible la influencia de varios a un mismo tiempo¹⁹ o que los diferentes factores puedan actuar aislada o simultáneamente.²⁰

Un elemento importante para el diagnóstico de la glomerulonefritis aguda es el descenso del complemento,²¹ aunque éste no se presente en todos los casos.

Se ha sugerido que los mecanismos que producen la glomerulonefritis aguda son capaces de actuar independientemente de la activación del C3 circulante,¹⁷ aunque como vemos, en todos los estudios el porcentaje de pacientes normocomplementémicos es bajo y esta determinación en nuestra práctica clínica nos permite un buen seguimiento de estos pacientes y una mejor selección de éstos para estudio biopsico.

Consideramos que la glomerulonefritis aguda o supuestamente aguda con hipocomplementemia, si las determinaciones evolutivas se mantienen bajas después de ocho semanas de la aparición de los primeros síntomas, debe ser valorada históricamente y en los pacientes normocomplementémicos deben descartarse otras afecciones que en oca-

siones pueden llevar a confusión diagnóstica.

La importancia de esta investigación para el diagnóstico de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica asintomática ha sido demostrada en investigaciones con este propósito.^{11,12}

CONCLUSIONES

1. El complemento hemolítico está bajo en el 86% de las glomerulonefritis difusas agudas.
2. No existen diferencias clínicas entre los pacientes con complemento hemolítico bajo y los normocomplementémicos.
3. El antecedente de infección se recoge en proporción similar en los dos grupos de pacientes.
4. Con el microscopio óptico no se observan diferencias en la morfología glomerular en los dos tipos de pacientes.
5. El complemento hemolítico es de utilidad en el diagnóstico de glomerulonefritis aguda y puede ayudar a éste en los pacientes con escasos síntomas.
6. Esta determinación puede ser útil para seleccionar los pacientes que se les deben realizar biopsia renal.

SUMMARY

Durán Alvarez, S. et al. *Hemolytic complement in acute diffuse glomerulonephritis*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

The complement hemolytic activity as a result of its ability for destroying erythrocytes the released hemoglobin bearing a direct relationship to the complement activity in the serum under study was determined. The serum complement levels in 100 apparently healthy children with different race, sex and age were previously determined, and 29 ± 3 C'H50 (hemolysis units/ml) values were obtained. Eighty five patients without a history of nephropathy though their clinical pictures were consistent with an acute diffuse glomerulonephritis were studied. Patients who were investigated after 15 days following the appearance of symptoms were excluded. Twelve (14%) out of them had normal complement levels and 73 (86%) had low complement levels. Patients who were evolutively studied disclosed a complement regression to normal levels before 8 weeks of symptom appearance elapsed (average, 23.3 days). Significant differences regarding the clinical picture or the glomerular appearance at the light microscope were not found between patients with low complement levels and those with normal complement levels.

RESUME

Durán Alvarez, S. et al. *Complément hémolytique dans la glomérulonéphrite diffuse aiguë*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

L'activité hémolytique du complément, par l'habileté de lyser des érythrocytes, a été déterminée, l'hémoglobine libérée étant en proportion directe avec l'activité du complément dans le sérum étudié. On fait le dosage du niveau du complément sérique chez 100 enfants de différentes races, âge et sexe, apparemment normaux. Les valeurs obtenues ont été de 29 ± 3 C'H50 (unités d'hémolyse par ml). 85 patients n'ayant pas d'antécédents de néphropathie, mais présentant un tableau clinique compatible avec la glomérulonéphrite diffuse aiguë, ont été étudiés. Les patients qui ont été étudiés 15 jours après l'apparition des symptômes ont été exclus. 12 patients (14%) présentaient des chiffres normaux du complément, et 73 (86%) présentaient des chiffres qui étaient au-dessous de la limite normale. Chez les patients étudiés évolutivement, le complément est revenu à des chiffres normaux dans les 8 semaines postérieures au début des symptômes (moyenne: 23,3 jours). On n'a pas trouvé de différences significatives dans le tableau clinique ni dans la morphologie glomérulaire avec microscopie optique, entre les patients présentant des chiffres inférieurs à la normale et les patients avec des chiffres normaux.

РЕЗУМЕ

Дуран Альварес, С. и др. Гемолитический комплемент — при остром диффузном гломерулонефрите. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Была определена гемолитическая активность комплемента посредством способности нарушения эритроцитов и свободный гемоглобин осудчи он в прямом отношении с активностью комплемента в сыворотке проолемма. предварительно мы дозифицировали уровень сывороточного комплемента 100 детям похоже — здоровым, дети имели разный цвет кожи, возраст и пол; получили у них значения 29 ± 3 C'H50 (единиц гемолиза на миллилитр). были исследованы 85 пациентов, которые не имели предшествующего нефропатии, но представляли клиническую картину, сопоставимую с острым диффузорным гломерулонефритом. — были исключены пациенты, которые были исследованы по истечении 15 дней после появления симптомов. обнаружены 12 пациентов (14%) с нормальными цифрами комплемента и 73 больных (86%) гипокомплементемических. у пациентов эволюционно исследованных комплемент вернулся к нормальным цифрам до истечения 8 недель после начала симптомов (в среднем 23,3-дней). Не было обнаружено значительных дифференции в клинической картине, ни в гломерулярной морфологии посредством оптической микроскопии среди пациентов гипокомплементемических и нормокомплементемических.

BIBLIOGRAFIA

1. Bordet, J. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par el sérum d'animaux injectés de sang defibriné. Ann inst Pasteur 12: 688. 1898. (Citado en 3).
2. Fasquelle, R. y otros. El complemento o alexina. En: "Elementos de Inmunología General", pág. 24, Editorial Toray-Masson. Barcelona. 1968.
3. Peters, D. K.; Williams, D. C. Complement in disease of the kidney. En: "Pediatric Nephrology", Ed. Mitchell I. Rubin, pág. 177. The Williams & Wilkins Co., Baltimore. 1975.
4. Gunn, W. C. Variation in amount of complement in blood in some infectious disease and its relations to clinical features. J Pathol Bact 19: 155. 1914. (Citado en 3).

5. *Kellet, C. E.* Complement titre in acute nephritis. *Lancet* 2: 1262, 1936.
6. *Lange, K. et al.* Significance of serum complement levels for diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus. *Ann Int Med* 53: 636, 1960.
7. *Botello Gil, A.; Kreisler Garcia, J. M.* Aspectos inmunológicos de las glomerulonefritis. En "Las Glomerulonefritis", pág. 23, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1973.
8. *Collis, L. y otros.* Glomerulonefritis aguda. En: "Las Glomerulonefritis", pág. 45, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1973.
9. *Kabat, E. A.; Mayer, M. M.* Complement and complement fixation. En: "Experimental immuno-chemistry", pág. 133, Charles Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, 1964.
10. *Tina, L. U. et al.* Acute glomerulonephritis associated with normal serum B1C-globulin. *Am J Dis Child* 115: 29, 1968.
11. *Sagel, J. et al.* Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children. *Ann Intern Med* 79: 492, 1973.
12. *Strife, J. et al.* Hypocomplementemic and normocomplementemic acute nephritis in children: A comparison with respect to etiology, clinical manifestations and glomerular morphology. *J Pediat* 84: 29, 1974.
13. *Gotoff, S. P. et al.* Serum B1C-Globulin in glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 71: 327, 1969.
14. *West, C. D. et al.* Serum levels of Beta-1-C-Globulin: a complement component in the nephritis, lipoid nephrosis and another conditions. *J Clin Invest* 43: 1507, 1964.
15. *West, C. D. et al.* Serum levels of Beta-1-C-Globulin in the nephritis: Differentiation of two types of chronic nephritis. *J Pediat* 65: 1022, 1964.
16. *Drummond, K. N. et al.* The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical and pathologic correlations. *J Clin Invest* 45: 620, 1966.
17. *Klemperer, M. R. et al.* Estimation of the serum B-1-C-Globulin concentration: Its relation to the serum hemolytic complement titer. *Pediatrics* 35: 765, 1965.
18. *Spitzer, A. et al.* Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 164: 436, 1968.
19. *Sanz, D. y otros.* Glomerulonefritis crónicas primitivas. En: "Las Glomerulonefritis", pág. 99, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1973.
20. *Geisert, J. et al.* Etude de la complementurie et d'un facteur anticomplémentaire dans certains glomerulopathies de l'enfant. *Ann Pediat* 20: 951, 1973.
21. *Royer, P. et al.* Glomerulonephrite aigue (G.N.A.) un syndrome de "Glomerulonéphrite a debut aigue post-infectieux". En: "Nephrologie Pédiatrique", pág. 201, Flammarion Medicine-Sciences, Paris, 1973.
22. *Derrick, C. W. et al.* Complement in overt and asymptomatic nephritis after skin infection. *J Clin Invest* 49: 1178, 1970.

Recibido: noviembre 1, 1978.

Aprobado: diciembre 5, 1978.