

COMPLEMENTO SERICO EN GLOMERULONEFRITIS AGUDA

- Dr. Helman Serrano.
- Dr. Bernardo Rodríguez I.
- Dr. Rafael García.
- Dr. Livio Cuenca.

Facultad de Medicina  
de la Universidad del Zulia  
y Hospital Universitario.  
Maracaibo- Venezuela.

## INTRODUCCION

Varios investigadores han reportado un descenso del complemento sérico<sup>1, 3-5, 8, 9, 11-13, 15, 21, 22, 24</sup> durante ataques de glomerulonefritis aguda. La actividad del tercer componente (C3) del complemento o globulina beta-1A/beta-1C sigue en forma paralela a la del complemento hemolítico total y ha sido encontrada deficiente en pacientes con glomerulonefritis aguda<sup>10, 14, 19, 20, 23</sup>, a excepción de unos pocos casos<sup>20, 22, 23</sup>. En la literatura nacional no existen reportes referentes a los niveles séricos del complemento total o de sus componentes en glomerulonefritis aguda. Nuestro estudio tuvo como objeto determinar los títulos de antiestreptolisinas "O", el nivel del complemento sérico hemolítico total (C) y el nivel de la globulina beta-1A/beta-1C (C3) durante la evolución de casos de glomerulonefritis aguda en pacientes admitidos al Hospital Universitario de Maracaibo, durante los períodos de febrero de 1968 a marzo de 1968, y de octubre de 1968 a marzo de 1969, y estudiar la evolución o variaciones de dichos parámetros inmunológicos durante el curso de la enfermedad.

## MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en este estudio 80 pacientes que fueron admitidos a los servicios de Pediatría y Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo (H.U.M.) con el diagnóstico de glomerulonefritis aguda. Este diagnóstico fue luego confirmado durante la hospitalización, verificando la existencia de estos síntomas: edema, hipertensión arterial, hematuria, proteinuria o cilindruuria. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 2 años y 21 años, con un promedio de edad de 6,8 años. Se obtuvo san-

gre de los pacientes por punción venosa el día de la admisión o al día siguiente y durante la hospitalización se tomaron nuevas muestras a intervalos de tiempo que variaban entre 5 y 10 días. El suero se guardó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta que se realizaron las determinaciones serológicas.

La determinación de C' fue realizada por el método de Kabat y Mayer<sup>7</sup> expresándose en términos de unidades hemolíticas de 50% por cada ml de suero (C'H<sub>50</sub>/ml). El C'3 se expresó en términos de la concentración de la globulina beta-1A/beta-1C en mgs por cada 100 ml de suero, utilizándose para su determinación la técnica de Shambrom y col.<sup>18</sup>. Para la determinación del título de antiestreptolisinas "O" se utilizó la técnica universalmente estandarizada que expresa el título en unidades Todd. A los pacientes se les practicaron además, otros estudios de laboratorio: cuenta blanca y fórmula leucocitaria, hemoglobina, eritrosedimentación, uraanálisis, urea y creatinina séricas, electrólitos séricos y reserva alcalina, proteínas séricas totales, examen de heces para investigar parásitos, colesterol sérico, radiografía de tórax, electrocardiograma y cultivos de exudado faríngeo. En los casos que así lo requerían se realizó un urocultivo.

La fecha de comienzo de la enfermedad fue tomada como el día en que el paciente presentó la primera manifestación anormal compatible con glomerulonefritis aguda (cefalea intensa, edema, hematuria, ortopnea, visión borrosa), y que era seguida en uno o dos días del resto de los síntomas de la enfermedad.

## RESULTADOS

Los valores normales de C' y de C'3 para nuestra población fueron determinados previamente y serán objeto de una publicación aparte. Dichos valores son de  $38 \pm 4$  U C'H<sub>50</sub>/ml para el complemento total (C') y  $130 \pm 25$  mgs % para la globulina beta-1A/beta-1C (C'3).

Debido a que Fischel encontró que los valores de complemento sérico total se mantienen constantes en individuos normales después de los seis meses de edad, sin variar con la edad o el sexo<sup>4</sup>, pudimos prever que nuestros resultados no serían influidos por estos factores. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: El complemento sérico (tanto el C' como el C'3) des-

cendió en un 79% de los casos durante la hospitalización, descenso que alcanzó valores promedios de  $18,4 \pm 3,1$  U C'H<sub>50</sub>/ml y  $67,8 \pm 19,5$  mgs % para el C' y C'3 respectivamente. En el momento mismo del ingreso al hospital, los valores de complemento (C' y C'3) se encontraron bajos en un 75% de los casos admitidos. De los 80 casos incluidos en el estudio, 73 fueron confirmados como nefritis agudas. Cuando se estudió el porcentaje de casos con descenso del complemento (C' y C'3) en el grupo de nefritis confirmadas, se encontró con que era de un 86%. La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos expresados en números absolutos.

En un 10% de las nefritis se presentaron niveles de complemento normales o aumentados, coexistiendo con procesos infecciosos agudos, lo cual explica que el descenso del complemento no se pusiera de manifiesto ya que esos procesos tienden, por el contrario, a aumentar los niveles de complemento.

Procedimos luego a determinar el porcentaje de pacientes con nefritis que durante su hospitalización presentaron un retorno a lo normal de sus valores de complemento sérico, observando en qué intervalo de tiempo se realizaba. Es preciso mencionar el hecho de que no todos los pacientes permanecieron hospitalizados durante 2 a 3 semanas que es el tiempo usual de permanencia en el hospital para este tipo de casos. El período de con-

TABLA 1

	Número de casos
Estudiados	80
Confirmados como nefritis	73
Nefritis con descenso de C' y C'3	63
Nefritis con valores normales o elevados de C' y C'3 coexistiendo con infecciones	7

trol serológico más corto fue de 9 días y el más largo de 110 días con un promedio de 21 días. En 32 de los 63 casos de nefritis con valores bajos de complemento (51%), se observó un retorno al nivel normal durante su hospitalización. Debido a que en nuestra serie de pacientes no se realizaron controles seroló-

gicos diarios, cuando se presentaron valores normales de complemento después de haber estado disminuidos, no se pudo determinar si ese retorno a lo normal se realizó el mismo día en que se hizo ese control o si se verificó durante los días siguientes al último control serológico que había mostrado valores alterados. Por ello debemos expresar este hallazgo como un intervalo de días promedio y no como un día determinado de la evolución hospitalaria. Suponiendo que el valor normal se encontró el día 20º y el último control serológico fue el día 15º se anotaba este hallazgo como un retorno a lo normal entre los días 15º y 20º de la enfermedad; luego determinamos los valores promedios del día en que se halló el retorno a lo normal y del día en que el último control serológico mostraba todavía valores bajos en los 32 pacientes que presentaron dicho cambio. Así determinado, el retorno a lo normal se realizó en un período de tiempo que estaba entre los 16 y 23 días de enfermedad. Un 49% de los pacientes con nefritis todavía presentaban valores bajos de complemento al ser dados de alta del hospital.

En relación a la determinación de los títulos de antiestreptolisinas, observamos que un 81% de los casos de nefritis presentaron títulos de "ASO" significativamente altos (por encima de 200 U. Todd) en el transcurso de su hospitalización.

Los cuadros clínicos asociados a los casos de nefritis que presentaron valores de complemento normales o aumentados fueron variados, encontrándose algunas veces uno solo de dichos cuadros infecciosos y otras veces se asociaban más de uno de ellos. Algunas de las infecciones afectaban las vías respiratorias, siendo las más frecuentes las siguientes: neumonía lobar, bronconeumonía, bronquitis bacteriana, pleuritis; en otros casos eran las mucosas oculares u óticas las afectadas, observándose en estos casos la asociación con otitis supurada y conjuntivitis supurada. En otros casos la infección era localizada a piel en la forma de piodermitis difusas y extensas, y en otros dos casos fue en el aparato urinario donde se observó una infección aguda.

Dos de los casos de nefritis merecen especial mención; ellos fueron los casos Nº 13 y Nº 28, los cuales presentaron una evolución tórpida con un cuadro de glomerulonefritis progresiva que terminó en un estado de síndrome nefrótico. El primero fue dado de alta con ese diagnóstico a los 110 días de evolución de su en-

fermedad; el segundo fue dado de alta a los 44 días después del comienzo de su enfermedad. En ambos casos, los niveles del complemento sérico persistieron anormalmente bajos hasta el momento de ser dados de alta del hospital.

No hallamos correlación alguna entre el momento de desaparición de los hallazgos anormales en los exámenes de orina y el retorno de los valores de complemento a sus niveles normales. En dos casos, el complemento retornó a su nivel normal mientras que la orina persistía patológica, y en muchos otros (31 casos) el complemento persistía anormalmente bajo cuando la orina ya se había normalizado al estudiar microscópicamente su sedimento.

## DISCUSION

Nuestros resultados confirman los hallazgos de otros autores ya citados, en relación a la presencia de niveles séricos bajos de C' y de C'3 durante el curso de una glomerulonefritis aguda.

El hecho de que un 49% de los pacientes todavía presentaban valores bajos de complemento al ser dados de alta no quiere decir que los pacientes presentaran en ese momento manifestaciones clínicas de actividad de la enfermedad. Ya Fischel<sup>6</sup> había observado que solamente un poco más del 50% de sus pacientes con nefritis tenían valores normales después de la tercera semana de enfermedad. Sin embargo en nuestro estudio, debido a que el promedio de hospitalización fue relativamente corto por las condiciones inherentes a nuestro medio hospitalario, el promedio de días en que se realizó el último control serológico fue de 21 días, y por lo tanto no pudimos constatar si en la serie estudiada, el porcentaje de pacientes que retornaban a ser normales serológicamente después de la tercera semana, era mayor que el porcentaje observado en la serie de Fischel.

Existen varios reportes en la literatura que favorecen la hipótesis de que el descenso del complemento sérico en nefritis agudas representa la fijación o utilización "in vivo" de este sistema en el riñón debido a la presencia de reacciones de antígeno y anticuerpo en ese órgano<sup>14</sup>. El bajo nivel del complemento sérico también podría atribuirse a una pérdida, por la orina, de las proteínas que forman ese sistema. La presencia de C' en la orina ha sido reportada por Seifter y Ecker<sup>17</sup> en enfermedades que se

asocian con proteinuria. Sin embargo, en dicho estudio los autores no determinaron los niveles de C' sérico. Se ha comprobado que otras enfermedades renales, diferentes a las nefritis agudas que se acompañan de proteinuria, no se asocian con niveles bajos de complemento sérico<sup>2</sup>; es ilógico entonces pensar que en la nefritis aguda sea éste el mecanismo por el cual descienden los niveles del complemento sérico, ya que la pérdida de proteínas por la orina es mucho menor que la observada en las nefrosis. Además, existe otro estudio<sup>25</sup> en el cual no se pudieron correlacionar los niveles bajos de C' sérico con la presencia de proteinuria.

Otra posible explicación sería la presencia en el suero de sustancias inhibidoras del complemento, como en los casos de hipergammaglobulinemias, que son capaces de producir falsos niveles de complemento bajo<sup>2</sup>. Esto podría ser lo que sucede en las nefritis del lupus eritematoso diseminado en las cuales el suero presenta actividad anticomplementaria, aun cuando en estos casos no se descarta la posibilidad del consumo "in vivo" del complemento por reacciones de antígeno y anticuerpo en el riñón. Spietzel<sup>19</sup> encontró en el suero de pacientes con glomerulonefritis hipocomplementémicas, una sustancia que se combina con un cofactor, normalmente presente en el suero y que, en presencia de iones de magnesio, produce un clivaje específico de C'3. También determinó, que ni esta sustancia (que es el llamado factor nefrítico) ni su cofactor, forman parte del sistema del complemento.

Finalmente, se ha sugerido que existe una deficiencia en la síntesis de algunos o varios de los componentes del complemento que explica los bajos niveles de C' en las nefritis agudas. Nosotros creemos que esto es poco probable, basados precisamente en nuestro hallazgo de la coexistencia de niveles normales y aun altos en las nefritis que se asociaban con procesos infecciosos agudos. Si existiera una deficiencia en la síntesis de las proteínas del complemento, en dichos casos, a pesar de existir infecciones agregadas, los niveles de complemento deberían persistir bajos.

Aun cuando los mecanismos por los cuales se lleva a cabo la reducción del complemento sérico permanecen todavía sin ser aclarados completamente, la determinación de sus niveles séricos

sigue siendo de ayuda diagnóstica en las nefritis agudas y puede servir también de pronóstico cuando los niveles persisten bajos por períodos prolongados de tiempo; sugiriendo que la enfermedad puede haber tomado la forma de una glomerulonefritis progresiva y que puede terminar en un síndrome nefrótico.

## RESUMEN

Se determinaron los niveles de C, C'3 y ASO en el suero de 80 pacientes admitidos al H.U.M. con el diagnóstico de nefritis aguda. De los 73 casos confirmados clínicamente, 63 presentaron niveles bajos de complemento durante su hospitalización, retornando a niveles normales en 51 % de los casos, en un intervalo de 16-23 días. Se hace la discusión de los posibles mecanismos para explicar estos resultados. Se destaca la importancia de la coexistencia de procesos infecciosos agudos como condiciones que pueden alterar los niveles del complemento sérico, debiéndose tener en cuenta este factor antes de interpretar los resultados obtenidos. Se sugiere que la determinación de los niveles del complemento puede servir de guía pronóstica en los casos de glomerulonefritis agudas que se prolongan anormalmente en su duración.

## SUMMARY

Serum complement levels (Total hemolytic complement and C'3) and Antistreptolysin "O" titers were determined in 80 patients admitted to the University Hospital of Maracaibo with the diagnosis of acute nephritis. From 73 cases confirmed as such, 63 showed low complement levels during their hospital stay, returning to normal levels in 51 % of them, in an interval of 16 to 23 days. A discussion of the possible mechanisms that explain these findings, was made. The authors stress the importance of the coexistence of acute infections with the nephritis as conditions that can alter the serum complement levels and the need to consider this factor before interpreting the results. It is suggested that serial determination of serum complement levels may serve as a prognosis guide in the cases of acute glomerulonephritis that last longer than usual.

## AGRADECIMIENTO

A los residentes de los Servicios de Pediatría y Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo, que colaboraron en la recolección de muestras para este estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — CALCAGNOS, P. L. "Multiple etiology concept of acute glomerulonephritis in children". *J. Pediat.* 65: 1024. 1965.
- 2 — DAVIS, B. D.; KABAT, E. A.; HARRIS, A.; MOORE, D. H. "The anticomplementary activity of serum gamma globulin". *J. Immunol.* 49: 223. 1944.
- 3 — ELLIS, H. A.; WALTON, K. N. "Variations in serum complement in the nephrotic syndrome and other forms of renal diseases". *Immunol.* 1: 234. 1958.
- 4 — FISCHEL, E. E.; GAJDUSEK, D. C. "Serum complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases". *Amer. J. Med.* 12: 190. 1952.
- 5 — GEWURZ, H.; PICKERING, S. E.; MERGENHAGEN, R. J.; GOOD, R. A. "The complement profile in acute glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus and hypocomplementemic chronic glomerulonephritis. Contrasts and experimental correlations". *Int. Arch. Allerg.* 34: 556. 1968.
- 6 — GUNN, W. C. "The variation in the amount of complement in blood in some acute infectious diseases and its relations to the clinical features". *J. Path. Bact.* 19: 155. 1914-1915.
- 7 — KABAT, E. A.; MAYER, M. M. "Experimental Immunochimistry". Second edition. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois. 1967.
- 8 — KELLET, C. E. "Complement titer in acute nephritis". *Lancet.* 2: 1962. 1963.
- 9 — KELLET, C. E.; THOMPSON, J. G. "Complementary activity of blood serum in nephritis". *J. Path. Bact.* 48: 519. 1939.
- 10 — KLEMPERER, M. R. "Estimation of the serum beta-1C-globulin concentration: its relation to the serum hemolytic complement titer". *Pediatrics.* 35: 765. 1965.
- 11 — KOHLER, P. F.; BENDEL, R. T. "Serial complement component alterations in acute glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus". *Clin. Exp. Immunol.* 4: 191. 1969.

- 12 — LANGE, K.; CRAIG, F.; OBERMAN, J.; SLOBODY, L.; OGUR, G.; LOCASTO, F. "Changes in serum complement during the course and treatment of glomerulonephritis". *Arch. Int. Med.* 88: 433. 1951.
  - 13 — LANGE, K. "Serum complement in acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome". *Pediatrics*, 8: 814. 1951.
  - 14 — OGG, C. S. "The C'3 component of complement in patients with heavy proteinuria". *Lancet*. 2: 78. 1968.
  - 15 — READER, R. "Serum complement in acute nephritis". *Brit. J. Exp. Path.* 29: 255. 1948.
  - 16 — SCHWAB, L.; MOLL, F. C.; HALL, T.; BREEN, H.; KIRK, M.; HAWN, C.; VAN Z.; JANEWAY, C. A. "Experimental hypersensitivity in the rabbit. Effect of inhibition of antibody formation by x-radiation and nitrogen mustard on the histologic and serologic sequences, and the behaviour of serum complement following single large injections of foreign proteins". *J. Exp. Med.* 91: 505. 1950.
  - 17 — SEIFTER, S.; ECKER, E. E. "Complement and isoagglutinins in urinary proteins". *J. Clin. Invest.* 25: 809. 1946.
  - 18 — SHANBROM, E.; KHOO, M.; LOU, K. "Simplified quantitation of C'3 by radial immunodiffusion". *Clin. Research* 15: 114. 1967.
  - 19 — SPIETZEL, R. E.; DAVIS, N. C.; WEST, C. D.; VALLOTA, E. H.; FORRISTAL, J.; SUDORA, E.; STIETZEL, A. "Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis". *Science*. 164: 436. 1969.
  - 20 — TINA, L. U.; D'ALBORA, J. B.; ANTONOVYCH, T. T.; BELLANTI, J. A.; CALCAGNOS, P. L. "Acute glomerulonephritis associated with normal serum beta-1C-globulin". *Amer. J. Dis. Children*. 115: 29. 1968.
  - 21 — THOMPSON, S.; ARNOTT, M.; MATHEW, G. D. "Blood complement in acute glomerulonephritis and toxemia of pregnancy". *Lancet*. 2: 734. 1939.
  - 22 — WASSERMAN, E. "Diagnostic value of serum complement determination in hereditary glomerulonephritis". *J. Lab. Clin. Med.* 65: 589. 1965.
  - 23 — WEST, C. D.; NORTHWAY, J. D.; DAVIS, N. C. "Serum levels of beta-1C-globulin, a complement component in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions". *J. Clin. Invest.* 43: 1507. 1964.
  - 24 — WEDGWOOD, R. J.; JANEWAY, C. A. "Serum complement in children with collagen diseases". *Pediatrics*. 11: 569. 1953.
-