

O COMPLEMENTO TOTAL DO SÔRO HUMANO NA GLOMÉRULO NEFRITE DIFUSA AGUDA, E NOS SÍNDROMES NEFRÓTICO E DE SCHÖNLEIN-HENOCH

Antranik MANISSADJIAN (1), Hedda Arminante O. PENNA (1), Nuvarte SETIAN (1),
Celeste FAVA NETTO (2) e Thereza L. KIPNIS (2)

RESUMO

Foi dosado o complemento do sôro humano, em unidades 50% de hemólise, em 93 crianças: 41 com glomérulo nefrite difusa aguda, 32 com síndrome nefrótica e 20 com síndrome de Schönlein-Henoch. As médias encontradas para os diferentes grupos foram de: 97,17 U/ml em 12 casos e 264,86 U/ml em 14, para meninos e de 79,78 U/ml em nove casos e 211,20 U/ml em 15, para meninas, portadores de glomérulo nefrite difusa aguda com menos e mais de três semanas de evolução, respectivamente. Na síndrome nefrótica os valores foram: 193,89 U/ml em 19 meninos e 193,46 U/ml em 13 meninas. Na síndrome de Schönlein-Henoch as médias foram de: 290,00 U/ml em nove meninos e 293,00 U/ml em 11 meninas. A análise estatística comparando estes valores com os encontrados para meninos e meninas normais revelou diferenças significantes nos casos de glomérulo nefrite difusa aguda com menos de três semanas de evolução, indicando diminuição do complemento sérico e na síndrome de Schönlein-Henoch, indicando aumento do complemento sérico. Na síndrome nefrótica os valores não diferem dos normais.

É ressaltado, neste trabalho, o valor de titulações seriadas do complemento para acompanhar a evolução dos casos de glomérulo nefrite difusa aguda.

INTRODUÇÃO

O complemento é constituído por 11 proteínas séricas que totalizam cerca de 10% da fração globulínica do sôro humano. Uma vez desencadeada a ação complementar as proteínas que constituem o complemento são envolvidas numa série de reações em "cascata", que ocorrendo na proximidade de células podem conduzir a danos irreparáveis da membrana celular. Por isso, o complemento vem sendo definido em função de sua atividade citolítica. No entanto, ele causa também a liberação de histamina, migração di-

rigida de polimorfonucleares, aumento da permeabilidade vascular, contração de músculos lisos e aumento da fagocitose. Devido a todas essas propriedades a ação do complemento *in vivo* pode ser fisiogênica, assim como patogênica.

Não é objetivo deste trabalho estudar o complemento quanto aos seus componentes, suas várias funções fisiológicas ou o mecanismo de sua possível ação patogênica. Revisões recentes sobre o assunto são encontradas em MULLER-EBERHARD¹³ e YACHNIN¹⁹.

Trabalho subvencionado parcialmente pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

(1) Da Clínica Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil

(2) Do Departamento de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Caixa Postal, 2921 — São Paulo, Brasil

Nosso objetivo é apresentar os resultados da titulação do complemento total do soro, em crianças, na glomérulo nefrite difusa aguda e nos síndromes de Schönlein-Henoch e nefrótico.

A presente publicação justifica-se principalmente devido a utilização de técnica bem mais sensível do que as já referidas na literatura, para a titulação do complemento total do soro. Além da utilização de técnica mais sensível foi feita previamente a titulação do complemento em indivíduos normais de ambos os sexos em vários grupos etários. FAVA NETTO & col.^{5, 6} para se poder fazer a análise estatística na verificação da signifi-

ficância dos desvios verificados, nos vários estados patológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Soros — Foram examinados soros de 93 crianças: com idade variando de meses a 12 anos, 41 de glomérulo nefrite difusa aguda, 32 de síndrome nefrótico e 20 de síndrome de Schönlein-Henoch. O número de soros corresponde ao número de crianças nos casos de síndrome nefrótica e síndrome de Schönlein-Henoch. Nos casos de glomérulo nefrite difusa aguda foram considerados no

QUADRO I

Unidades (50% de hemólise) de complemento por ml de soro em crianças com glomérulo nefrite difusa aguda

Meninos			Meninas		
Caso	Menos de 3 semanas	Mais de 3 semanas	Caso	Menos de 3 semanas	Mais de 3 semanas
M.Y.	3		M.L.M.	19	222
C.A.A.S.	4		M.A.C.	37	
W.M.S.	11	273	N.S.	50	
J.M.S.	42		E.B.O.	56	216
A.S.	55		M.S.O.	61	
E.B.F.	77	296	E.O.S.	99	
M.A.F.	77	231	M.C.B.	114	
J.C.B.C.	100	312	N.M.O.	122	
R.S.M.	127	292	P.A.O.	160	333
M.R.	135		M.P.		178
M.C.L.	202	265	S.S.M.		244
W.V.	333		M.S.S.		170
A.A.P.		130	M.M.		116
A.J.S.F.		249	M.M.M.		199
E.W.R.		333	A.C.		261
J.A.S.		228	E.F.P.		3
J.P.N.		303	H.M.G.		255
V.A.S.		112	I.C.		305
C.E.Q.R.		373	M.A.P.		192
A.F.		311	S.Y.		228
			S.A.G.Y.		246
	$\bar{x} = 97,17$	$\bar{x} = 264,86$		$\bar{x} = 79,78$	$\bar{x} = 211,20$

estudo estatístico 50 soros, pois em nove crianças foram obtidas duas amostras de soro, uma antes e outra após três semanas de evolução da doença. São apresentados dois casos com titulações seriadas do complemento sérico total.

Hemácias de carneiro, Hemolisina, Solução fisiológica

Foram obtidas e empregadas segundo as especificações referidas em trabalho anterior, FAVA NETTO & col. ⁵.

QUADRO II

Unidades (50% de hemólise) de complemento por ml de soro em crianças com síndrome nefrótica

Meninos		Meninas	
Caso	Unidades de C' por ml de soro	Caso	Unidades de C' por ml de soro
A.R.	86	M.L.D.	3
J.H.C.B.	90	L.Y.Z.	48
F.V.J.	111	M.F.A.S.	96
J.N.	112	M.A.P.	151
J.M.F.	154	D.M.V.	166
F.A.R.	161	R.I.S.	183
S.V.B.	166	M.C.P.	216
J.M.F.	167	M.A.	222
A.S.	168	D.R.S.	250
J.B.C.	175	C.A.R.	262
L.A.O.	194	B.M.	286
M.R.C.	203	M.C.E.F.B.	299
J.C.F.	222	Z.M.	333
E.L.S.	223		
J.R.D.	227		
V.A.C.	242		
W.S.	317		
W.M.B.	333		
H.R.C.	333		
	$\bar{x} = 193,89$		$\bar{x} = 193,46$

Técnica da reação — A titulação do complemento sérico total foi executada segundo as especificações referidas em trabalho anterior (FAVA NETTO & col. ⁵).

RESULTADOS

Os resultados obtidos em 50 soros de 41 crianças com glomérulo nefrite difusa aguda se encontram referidos no Quadro I, onde separamos os meninos das meninas, bem como os grupos com menos e mais de três semanas de evolução da doença. Podemos verificar pelos resultados aí referidos que a época de obtenção da amostra de soro, durante a evolução da doença, é essencial para a verificação da alteração do complemento durante a vigência da doença. Antes de três semanas de duração da doença o teor de complemento do soro se apresenta de modo geral muito diminuído, enquanto que após três semanas de doença, quando há a regressão clínica, também o complemento sérico

QUADRO III

Unidades (50% de hemólise) de complemento por ml de soro em crianças com síndrome de Schönlein-Henoch

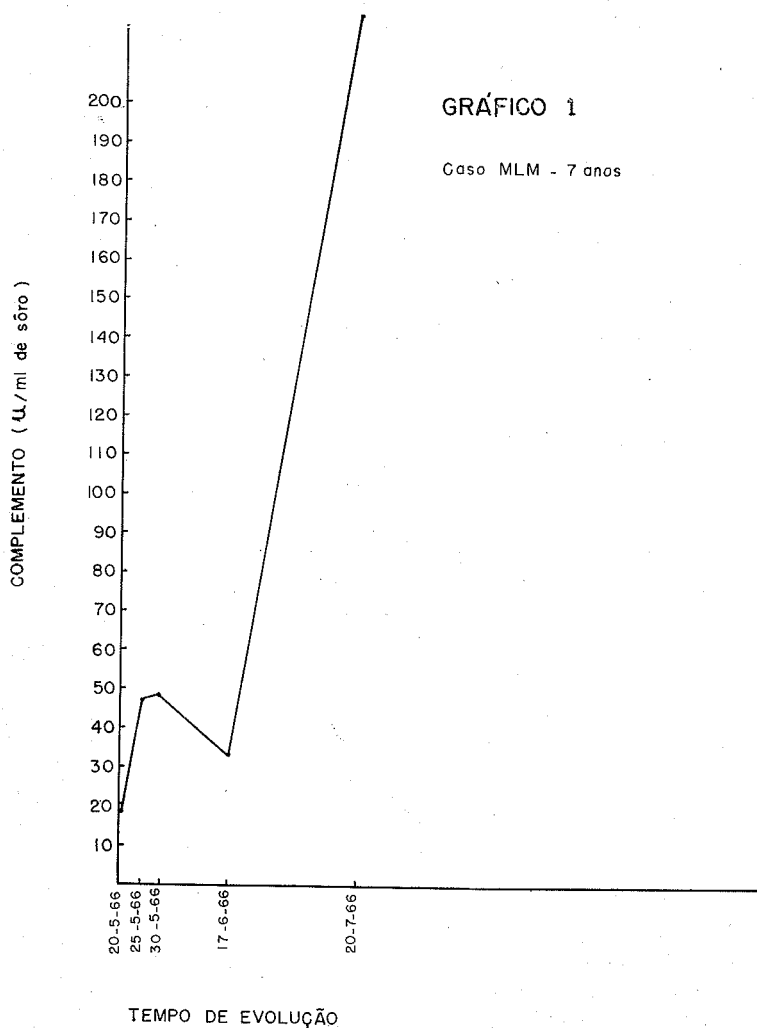
Meninos		Meninas	
Caso	Unidades de C' por ml de soro	Caso	Unidades de C' por ml de soro
P.P.	190	M.F.S.	186
L.C.R.S.	235	E.B.	249
I.M.S.	264	F.A.G.	258
J.B.M.	283	I.A.C.	259
C.B.	295	M.A.S.	277
J.P.	295	S.A.L.	290
L.A.R.	347	S.M.A.	291
C.C.L.	349	S.P.S.	324
C.J.S.	352	I.A.O.	326
		Z.M.S.	350
		A.B.	413
	$\bar{x} = 290,00$		$\bar{x} = 293,00$

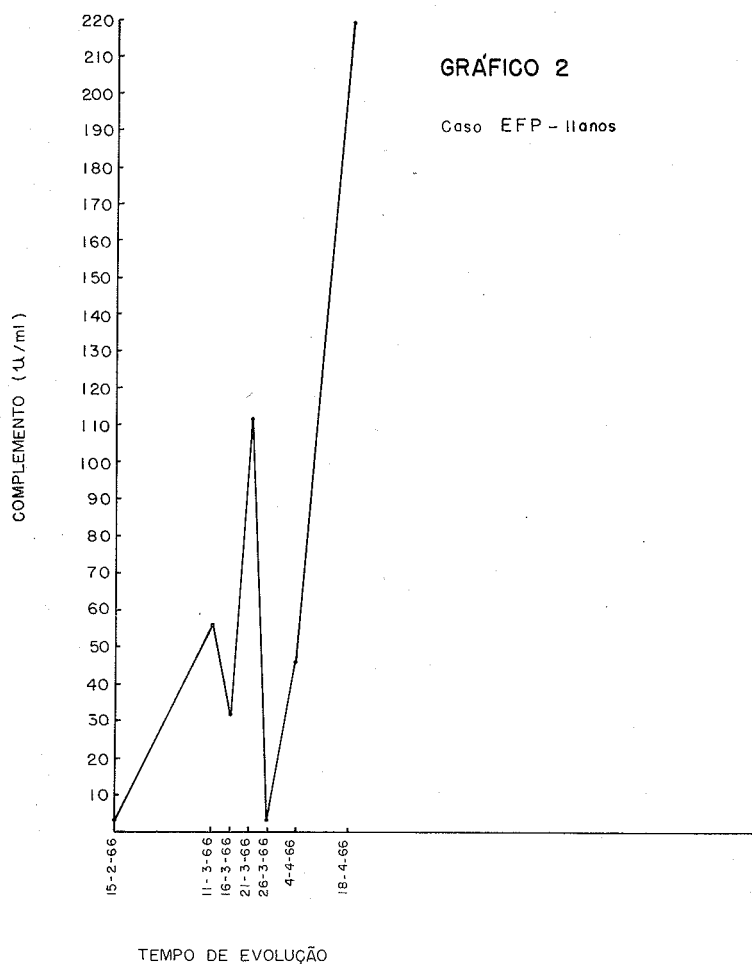
tende a normalizar-se. No caso da menina E.F.P. encontramos complemento sérico muito baixo, 3 U/ml de soro, após três semanas de evolução da doença, mas tratava-se de caso em recaída clínica em que a evolução não era boa.

Os resultados obtidos em 32 crianças com síndrome nefrótica se encontram no Quadro II. Também aqui são referidos separadamente os resultados obtidos em meninos e meninas. A dispersão dos valores é muito semelhante a obtida nos grupos normais, mas com médias mais baixas. Não há diferenças estatisticamente significantes ao nível de 5% com as médias obtidas nas crianças normais.

Destaca-se o caso M.L.D., que revelava somente 3 unidades de complemento por ml de soro, mas tratava-se de caso de nefrose congênita em surto de glomérulo nefrite em cronicificação.

Os resultados obtidos em 20 crianças com síndrome de Schönlein-Henoch se encontram no Quadro III. Também aqui a dispersão de valores é semelhante a que se encontra nos grupos normais de ambos os sexos. No entanto, as médias aqui obtidas são estatisticamente diferentes, significantes ao nível de 5%, quando comparadas com as obtidas em crianças normais. Há aumento do teor de complemento no síndrome de Schönlein-Henoch.





No Gráfico 1 está representada a evolução de um caso de glomérulo nefrite difusa aguda acompanhada com várias titulações do complemento sérico total. Trata-se de caso de boa evolução com normalização clínica e do teor do complemento sérico no período de 20-5-1966 a 20-7-1966.

Biopsia renal realizada em 15-6-1966 revelava quadro de glomérulo nefrite difusa aguda em regressão.

No Gráfico 2 verificamos a evolução de outro caso de glomérulo nefrite difusa aguda acompanhado com várias titulações do complemento sérico. Tratava-se de recidiva de glomérulo nefrite difusa em fase aguda quando coletamos a primeira amostra de sêro em 15-2-1966. Verifica-se aumento do teor do complemento em 21-3-1966 com nova

queda brusca em 26-3-1966 para ascender a taxa normal em 18-4-1966. Após a data de 18-4-1966 o paciente apresentava-se recuperado, sendo que várias titulações posteriores revelaram teor normal de complemento sérico.

Biopsia renal realizada em 15-2-1966 revelava quadro de glomérulo nefrite difusa aguda.

DISCUSSÃO

São já numerosos os trabalhos sôbre as variações do complemento sérico em diversos estados patológicos. ECKER & col.^{2,3}, FISCHER & col.⁷, FISCHER⁸, WEDGEWOOD & JANEWAY¹⁶, ELLIS & WALTON⁴, WILLIAMS & LAW¹⁸ e LANGE & col.¹². As verificações

nêles contidas podem ser resumidas como segue: na glomérulo nefrite difusa aguda durante aproximadamente as três primeiras semanas de evolução o complemento está diminuído; no lupus eritematoso sistêmico o complemento sérico está diminuído; na febre reumática boa percentagem de doentes apresenta complemento aumentado, o mesmo acontece em pacientes portadores de infecções, no enfarto do miocárdio, na tireotoxicose e ainda na dermatomiosite e na artrite reumatóide.

Com a introdução do método de difusão radial de MANCINI, CARBONONE & HEREMANS (1965) e principalmente com as purificações das várias proteínas que constituem o complemento e a produção dos imuno-soros específicos conseguidos pela Escola de MULLER-EBERHARD entre outros, foi possível a determinação mais específica das variações das frações do complemento. Assim KOHLER & BENSEL¹⁰ demonstraram que o complemento total está diminuído em casos de glomérulo nefrite difusa aguda e de lupus eritematoso disseminado. No entanto, há diferenças quanto ao comportamento das várias frações do complemento nas duas doenças. Na glomérulo nefrite difusa aguda a fração C'_{1q} estava normal e C'_4 estava diminuído somente nas fases iniciais. Diminuição mais prolongada se verificava em C'_3 e C'_5 o que ocorria paralelamente ao teor do complemento total. Ao contrário indivíduos com lupus eritematoso disseminado, em atividade, apresentavam C'_5 normal e diminuição de C'_{1q} , C'_4 e C'_3 com depressão prolongada do C'_4 como fato mais característico. Comentam os Autores que há indícios de que tanto a glomérulo nefrite difusa aguda quanto o lupus eritematoso apresentam, mecanismo imunopatogênico semelhante com deposição de imuno-complexos nos glomérulos renais. Tais imuno-complexos seriam formados por antígenos não glomerulares com anticorpos específicos. Se fôr assim, as características físico-químicas dos complexos imunes diferem o suficiente para ocasionar alterações distintas nos componentes do complemento.

Verificações mais antigas demonstravam a correlação entre C'_3 e o C' total em pacientes de glomérulo nefrite difusa aguda (WEST & col.¹⁷, KLEMPERER & col.⁹).

O interesse científico da titulação dos vários componentes do complemento é indiscutível desde que, são conhecidos vários fenômenos imunológicos em que o complemento participa e, ainda mais, em vários deles, nem todos os componentes são necessários. É indiscutível, no entanto, que pouco sabemos quais as relações que estes fenômenos mantêm com a patogenia das doenças autoimunes. O papel patogênico que o complemento potencialmente pode exercer *in vivo* pode ser ainda mais complexo do que aquele mediado pela reação antígeno anticorpo. Foi demonstrado por THOMPSON & ROWE¹⁴, THOMPSON & LACHMANN¹⁵ e LACHMANN & THOMPSON¹¹ que os elementos $C_{5,6}$ podem reagir com o C_7 constituindo complexo estável que pelo engajamento de C_8 e C_9 conduzem à lesão da membrana celular. Tal fenômeno se verifica na ausência da reação antígeno-anticorpo e independe do engajamento prévio dos primeiros componentes do complemento. Por outro lado, a titulação do complemento total apresenta interesse quanto ao aspecto diagnóstico como na glomérulo nefrite difusa aguda e no lupus eritematoso e principalmente como método de valor prognóstico nos casos de glomérulo nefrite difusa aguda, pois quando esta evolui para a cura o teor do complemento sérico se normaliza após as três primeiras semanas de doença.

O presente trabalho deixa bem caracterizado a diminuição do complemento total que ocorre em casos de glomérulo nefrite difusa aguda nas três primeiras semanas de doença, o teor aumentado em casos de síndrome de Schönlein-Henoch e os valores que não diferem dos normais em casos de síndrome nefrótica. Com método idêntico de titulação COSSERMELLI & col.¹ determinaram o complemento total em casos de lupus eritematoso disseminado demonstrando diminuição do complemento sérico. Não se verificou, no entanto, correlação entre o teor diminuído do complemento e lesão renal nesta doença.

SUMMARY

The total human serum complement in acute glomerulonephritis and in nephrotic and Schönlein-Henoch syndromes

With the WADSWORTH, MALTANER & MALTANER technique, as it was described by FAVA NETTO et al.⁵, the total human serum complement was titrated in 93 children aged up to 12 years; 41 of acute glomerulonephritis, 32 of nephrotic and 20 of the Schönlein-Henoch syndromes.

In order to check with to what was found in normal children FAVA NETTO et al.⁶ the results were referred separately for males and females groups.

The media were of 97.17 U/ml in 12 cases and of 264.86 U/ml in 14 cases for males and of 79.78 U/ml in 9 cases and of 211.20 U/ml in 15 cases for females in acute glomerulonephritis with less and more than 3 weeks of disease respectively. The values when checked statistically at the 5% level, with the normal ones for each group, were significantly different, showing decreased levels, only for the groups of children with less than 3 weeks of disease.

In the nephrotic syndrome the media of 193.89 U/ml in 19 male and of 193.46 U/ml in 13 female patients do not differ significantly from the normal values.

The media of 290.00 U/ml in 9 male and of 293.00 U/ml in 11 female children with the Schönlein-Henoch syndrome were different, showing increased levels when checked statistically with the normal values.

In order to emphasize the titration of the whole serum complement in the follow up of the acute glomerulonephritic patients the results in two cases are showed.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem ao Prof. Lindo Fava, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, pela valiosa colaboração, realizando o estudo estatístico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COSSERMELLI, W.; FAVA NETTO, C.; KOPERSZTYCH, S. & CALICH, S. — Serum complement in systemic lupus erythematosus. *Rev. Brasil. Pesquisas Med. Biol.* 3:85-89, 1970.
2. ECKER, E. E.; SEIFTER, S. & DOZOIS, T. F. — Human complement. *J. Lab. Clin. Med.* 30:39-50, 1945.
3. ECKER, E. E.; SEIFTER, S.; DOZOIS, T. F. & BARR, L. — Complement in infectious diseases in man. *J. Clin. Invest.* 25:800-808, 1946.
4. ELLIS, H. A. & WALTON, K. W. — Variations in serum complement in nephrotic syndrome and other forms of renal disease. *Immunology* 1:234-250, 1958.
5. FAVA NETTO, C.; MANISSADJIAN, A.; PENNA, H. A. O.; CORRADINI, H. B. & RUIZ Jr., G. — O complemento do soro humano em indivíduos normais. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:37-40, 1966.
6. FAVA NETTO, C.; KIPNIS, T.; MANISSADJIAN, A.; PENNA, H. A. O. & SETIAN, N. — O complemento do soro humano em crianças normais do sexo masculino e feminino. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13: 28-30, 1971.
7. FISCHER, E. E.; PAULI, R. H. & LESH, J. — Serological studies in rheumatic fever. II — Serum complement in rheumatic state. *J. Clin. Invest.* 23:1172-1181, 1949.
8. FISCHER, E. E. — Serum complement as an indication of the presence and degree of inflammatory reaction in various diseases. *J. Clin. Invest.* 32:568, 1953.
9. KLEMPERER, M. R.; GOTOFF, S. P.; ALPER, C. A.; LEVIN, A. S. & ROSEN, F. S. — Estimation of the serum Beta₂C globulin concentration. Its relation to the serum hemolytic complement titer. *Pediatrics* 35:765-769, 1965.
10. KOHLER, P. F. & TEN BENSEL, R. — Serial complement component alterations in acute glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immun.* 4:191-202, 1969.
11. LACHMANN, P. J. & THOMPSON, R. A. — Reactive lysis: the complement mediated lysis of unsensitized cells. II — The characterization of activated reactor as C₃ and the participation of C₅ and C₆. *J. Exp. Med.* 131:643-657, 1970.

MANISSADJIAN, A.; PENNA, H. A. O.; SETIAN, N.; FAVA NETTO, C. & KIPNIS, T. L. — O complemento total do soro humano na glomérulo nefrite difusa aguda, e nos síndromes nefrótico e de Schönlein-Henoch. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:194-201, 1971.

12. LANGE, K.; WASSERMAN, E. & SLOBODY, L. B. — The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminations. *Ann. Int. Med.* 53:636-646, 1960.
13. MÜLLER-EBERHARD, H. — Complement. *Ann. Rev. Biochem.* 38:389-414, 1969.
14. THOMPSON, R. A. & ROWE, D. S. — Reactive haemolysis. A distinctive form of red cell lysis. *Immun.* 14:745-761, 1968.
15. THOMPSON, R. A. & LACHMANN, P. J. — Reactive lysis. The complement-mediated lysis of unsensitized cells. I — The characterization of indicator factor and its identification as C₇. *J. Exp. Med.* 131:629-641, 1970.
16. WEDGEWOOD, R. J. P. & JANEWAY, C. R. — Serum complement in children with "colagen diseases". *Pediatrics* 11:569-581, 1953.
17. WEST, C. D.; McADAMS, A. J.; McCONVILLE, J. M.; DAVIS, N. C. & HOLLAND, N. H. — Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis, clinical and pathologic characteristics. *J. Pediat.* 67:1089-1108, 1965.
18. WILLIAMS, R. C. & LAW, D. H. — Serum complement in connective tissue disorders. *J. Lab. Clin. Med.* 52:273-281, 1958.
19. YACHNIN, S. — Functions and mechanism of action of complement. *New Engl. J. Med.* 24:140-145, 1966.

Recebido para publicação em 23/10/1970.