

11237
2ej
136



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO " LA RAZA " IMSS

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

DETERMINACION DE LAS FRACCIONES C3 Y C4 DEL COMPLEMENTO
HEMOLITICO EN ORINA DE NIÑOS CON GLOMERULONEFRITIS
MEMBRANOPROLIFERATIVA COMO PARAMETRO DE ACTIVIDAD
DE LA ENFERMEDAD

TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A

DRA. MARIA LUISA RAMIREZ REYES

MEXICO, D. F.

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

| | |
|----------------------------------|----|
| OBJETIVO | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| HIPOTESIS | 7 |
| MATERIAL Y METODOS | 8 |
| RESULTADOS | 10 |
| COMENTARIOS Y CONCLUSIONES | 22 |
| BIBLIOGRAFIA | 24 |

OBJETIVO

Demostrar que la determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento en orina de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa son de utilidad, ya que existe correlación entre el descenso sérico del complemento y la gran excreción urinaria de estas fracciones, y por lo tanto nos traduzca actividad de la enfermedad, además de ser un método no invasivo en este tipo de pacientes multiagredidos.

I N T R O D U C C I O N

La entidad patológica que se conoce como Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP) es una enfermedad renal primaria -- crónica inicialmente descrita por Kark, con expresión clínica - variable cuyas características son; manifestarse como Síndrome Nefrítico con proteinuria importante, otras veces como Síndrome Nefrótico, hasta en un 50 % con hipoalbuminemia, hematuria macro o microscópica, hipertensión arterial en la mayoría de los casos que presenten alteración en la filtración glomerular y -

con presencia del complemento hemolítico sérico bajo en forma persistente.

Estas características la incluyen dentro del término Síndrome Nefrítico- Nefrótico.

La evolución natural de esta enfermedad es hacia la Insuficiencia Renal (1 - 3).

Existen múltiples factores a los que se atribuye la etiología, sin embargo, hasta el momento solo se acepta la participación de mecanismos inmunopatogénicos, por lo que se trata de una enfermedad mediada por complejos inmunes, así mismo, se reporta participación de un factor nefrítico y la properdina que activan a la fracción C3 del complemento a través de la vía alterna (2, 5 - 10).

En relación a la edad y sexo, se presenta en cualquier etapa de la vida y en prepúberes se manifiesta con Síndrome Nefrítico-Nefrótico y en el adulto se presenta como Síndrome Nefrótico. Es más frecuente en el sexo femenino sin tener una explicación clara (2, 8).

Se describen diferentes variedades histopatológicas y el daño consiste fundamentalmente en: engrosamiento irregular de las paredes capilares del ovillo glomerular, proliferación variable de las células endocapilares y mesangiales, con disminución de la luz capilar en forma progresiva.

Se conocen tres tipos de acuerdo a la localización de los depósitos de complejos en la pared capilar. El tipo I muestra la presencia de depósitos subendoteliales que dan la apariencia - de doble contorno en la pared capilar; el tipo II muestra depósitos densos intramembranosos y el tipo III en el que existen depósitos subendoteliales, subepiteliales e intramembranosos, así como ruptura y duplicación de la lámina densa de la membrana basal (4 - 13).

La asociación de complemento y enfermedad renal se conoce desde 1902 por Edinger. La activación del complemento en las reacciones inmunes plantea la posibilidad de que la excreción urinaria de las fracciones del complemento ofrecen información acerca de los procesos inmunes a nivel glomerular. Inicialmente se mencionó que por el elevado peso molecular de las fracciones del complemento, éstas no eran filtradas y por lo tanto no era posible su detección urinaria, pero estudios posteriores - como el de Williams y otros autores, reportaron la fracción C3 del complemento en orina de pacientes con glomerulonefritis -- proliferativa endocapilar difusa e incluso reportan la correlación entre el grado de hipocomplementemia, excreción urinaria de la fracción C3 y la lesión histopatológica (2,3,11,16).

Existen reportes en los cuales se demuestra la evidencia de - que un mecanismo inmunológico participa en la lesión renal, --

por lo que existe la posibilidad de que los complejos inmunes al depositarse en los glomerulos, sean los causantes de la excreción urinaria de las fracciones del complemento (2,5,7,11). Los métodos que se utilizan para la determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento son: la contrainmunoelectroforsis, la inmunodifusión radial y recientemente la nefelometría, ésta última con mayor sensibilidad y por lo tanto la determinación es más fidedigna (14, 15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la glomerulonefritis membranoproliferativa se observa descenso del complemento hemolítico y sus fracciones séricas en forma persistente y se atribuye al consumo y eliminación urinaria. En base a esto último consideramos que la determinación de estas fracciones en la orina de pacientes con esta variedad de glomerulopatía, sea un parámetro no invasivo que traduzca actividad de la enfermedad y poder diferir venopunciones en este tipo de pacientes multiagredidos.

HIPOTESIS

La determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento en orina de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa es un método no invasivo y de utilidad para medir en forma indirecta actividad de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Nefrología-Pediátrica del Hospital General Centro Médico " La Raza ". - Se incluyeron veinticuatro pacientes en edad pediátrica sin importar el sexo, a quienes se les practicó biopsia renal -- percutánea y que se reportó el diagnóstico histopatológico -- de glomerulonefritis membranoproliferativa en cualquiera de sus variantes. No se tomó en cuenta el tiempo de evolución -- ni el grado de función renal ya que algunos de ellos cursan-

con insuficiencia renal crónica de grado leve a fase terminal. A todos los pacientes se les recolectó la orina de veinticuatro horas para depuración de creatinina y cuantificación de albuminuria. Y mediante punción venosa se tomaron cinco mililitros de sangre para la determinación de urea, creatinina, complemento sérico y sus fracciones C3 y C4. El mismo día se tomó una muestra de orina para determinar las fracciones C3 y C4 mediante la técnica de nefelometría. Las muestras fueron procesadas en el Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Centro Médico "La Raza". El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la "t" de Student; prueba de comparación de 2 medias observadas en grupos independientes, mediante la siguiente fórmula:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{sd}$$

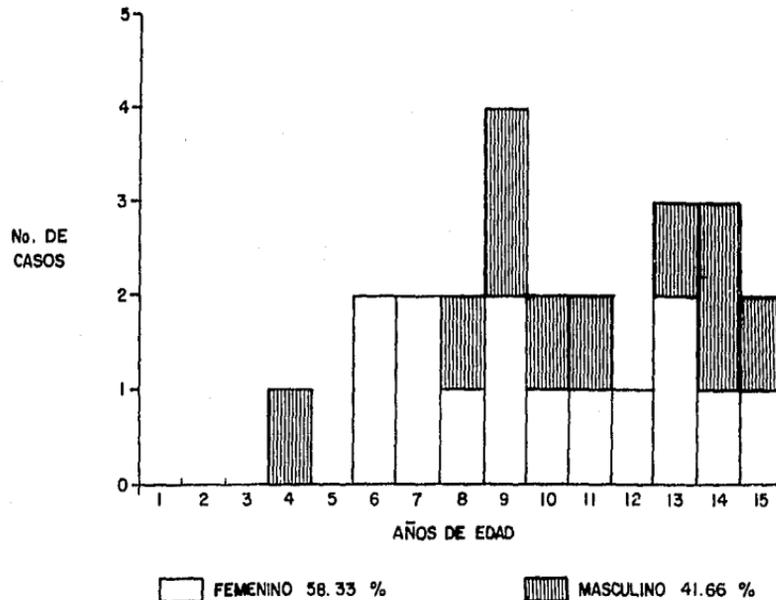
Criterios de no Inclusión.

No formaron parte de este estudio, todos aquellos pacientes que cursan con lupus eritematoso generalizado ni pacientes con síndrome nefrítico agudo que cursan con complemento sérico bajo.

RESULTADOS

Del grupo de 24 pacientes con GNMP que se estudiaron en el -- Servicio de Nefrología Pediátrica, el rango de edad fué de 4- a 15 años, con una media de 10.2 años; la edad más afectada - fué a los 9 años (16.66 %). 14 de estos pacientes pertene - cen al sexo femenino (58.33 %) y 10 al masculino (41.66 %) con una relación de 1.4 a 1 y que no tiene significación esta - dística, la distribución se encuentra en la gráfica 1.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN
24 PACIENTES PEDIÁTRICOS EDAD Y SEXO



11

GRAFICA No. 1

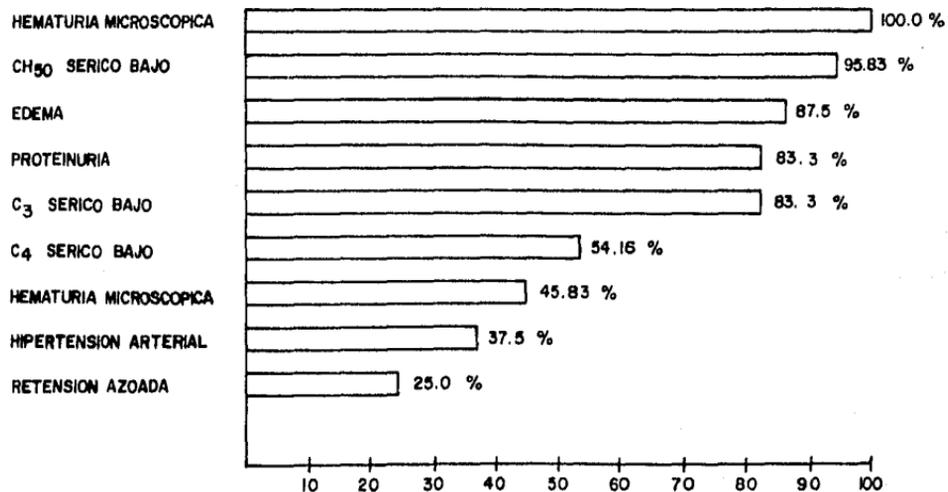
El cuadro clínico y de laboratorio al inicio de la enfermedad se manifestó como Síndrome Nefrítico en el 87.5 % del total de pacientes y como Síndrome Nefrítico secundario en el restante 12.5 %. En todos los pacientes el inicio fue brusco y las manifestaciones sobresalientes fueron: edema (87.5 %), hematuria macroscópica (45.83 %) e hipertensión arterial (37.5 %). De los exámenes de laboratorio destacan: la proteinuria en el 83.3 %, descenso del complemento hemolítico (CH50 en el 95.83 %, C3 en el 83.3 % y para la fracción C4 en el 54.16 %) y solamente en un 25 % se detectó retención azoada (gráfica 2) .

Durante la evolución de la enfermedad los hallazgos principales fueron descenso del complemento sérico CH50 en forma persistente en el 95.8%, ya que uno de estos pacientes mostró cifras normales del complemento (gráfica 3).

Con respecto a las fracciones séricas C3 y C4 del complemento, la primera se encontró normal en 2 pacientes (8.33 %) y el resto con valores por abajo de las cifras normales y que estadísticamente es significativa (gráfica 4). La fracción C4 reportó valores normales en el 45.83 % que estadísticamente no es significativo (gráfica 5).

La determinación de las fracciones C3 y C4 en orina mostraron valores por arriba de los normales en el 100 % de los --

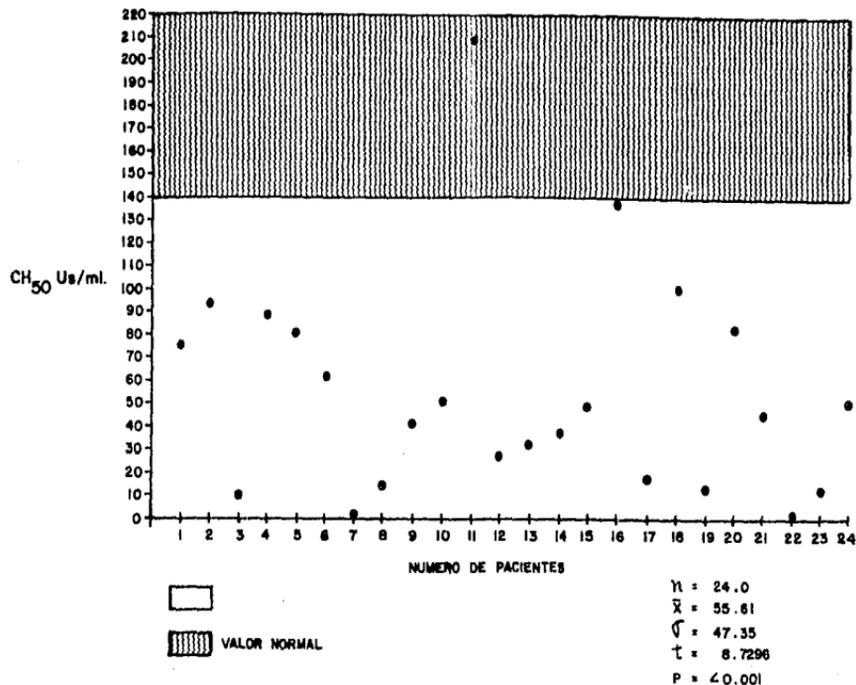
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES
PEDIATRICOS DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO INICIALES



13

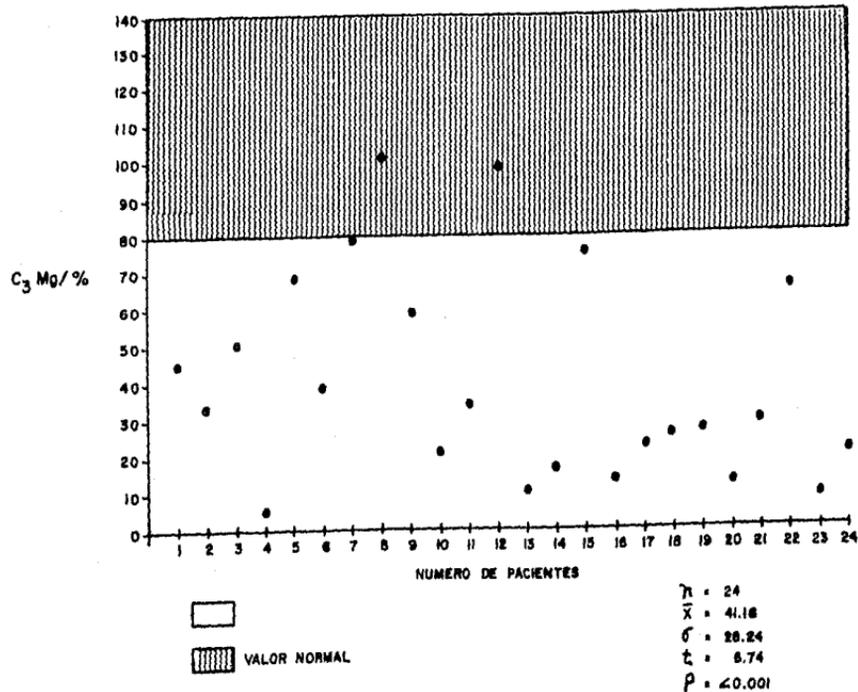
GRAFICA No. 2

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES PEDIATRICOS
 VALORES SERICOS DEL COMPLEMENTO HEMOLITICO CH₅₀



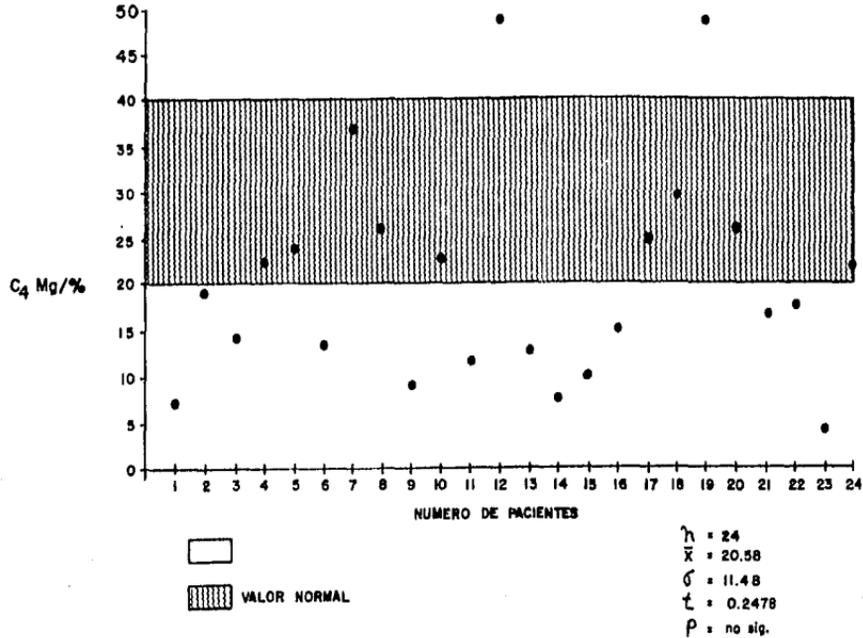
GRAFICA No. 3

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES PEDIATRICOS
VALORES SERICOS DE LA FRACCION C₃ DEL COMPLEMENTO



GRAFICA No. 4

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES PEDIATRICOS
VALORES SERICOS DE LA FRACCION C₄ DEL COMPLEMENTO



GRAFICA No. 5

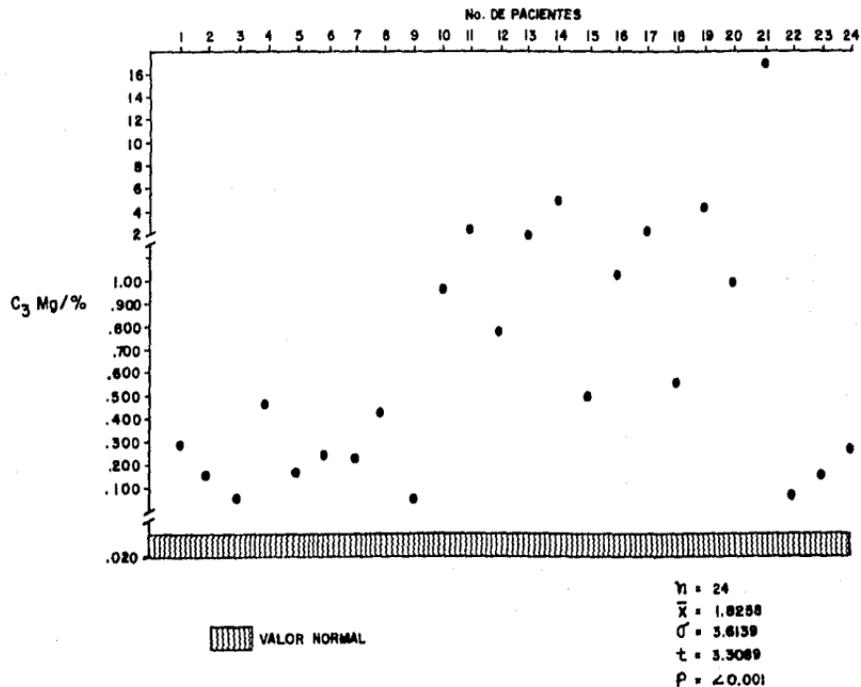
casos y por lo tanto estadísticamente significativo, cuyo valor de p es menor de 0.001 (gráficas 6, 7 y cuadro 1).

Como se describe este tipo de nefropatía tien un carácter e-volutivo, un gran porcentaje de los pacientes presentaron di-versas manifestaciones del daño glomerular como son : hipoal-buminemia menor de 2.5 gramos/decilitro y hematuria microscó-pica en el 91.66 %, albuminuria de mas de 40 mg/h/m^2 s.c. - en el 87.5 %, edema y hematuria macroscópica en el 41.66 %.- Del total de pacientes solo 9 se encuentran en IRC en un lap-so de tiempo que va de 1 a 7 años con una media de 3.5 años (grafica 8).

En relación al tipo histológico que se reportó de biopsias - realizadas a estos pacientes, el mayor porcentaje fué para - la GNMP Tipo I en 19 casos (79.16 %), para GNMP Tipo II - en 5 casos (20.83 %) y ningún caso de GNMP Tipo III.

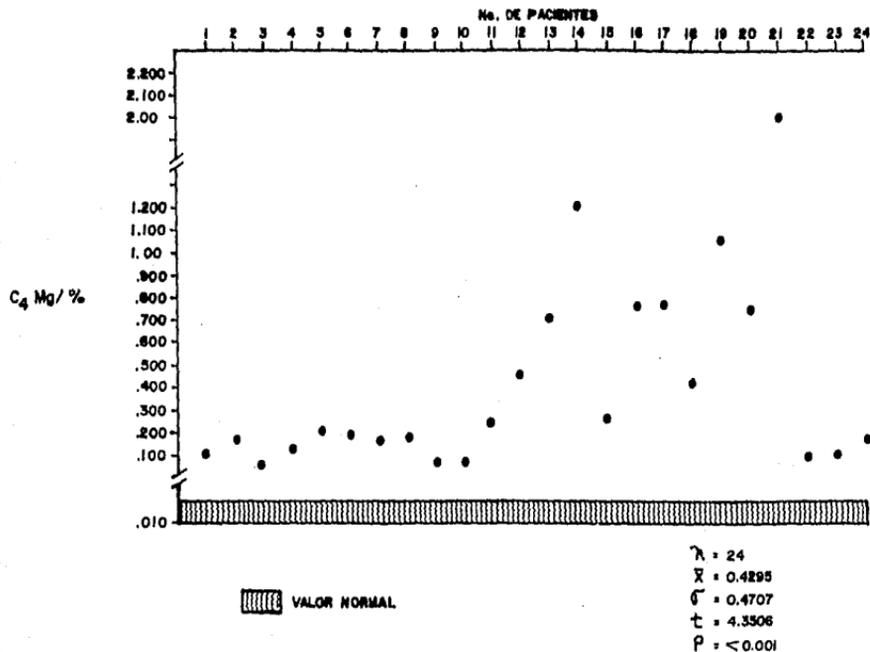
El tratamiento que reciben 12 de los pacientes (50 %) es a base de prednisona a dosis de 0,5 a 1 mg/kg de peso en días alternos (esquema de West) y en 9 de los cuales se observa-
disminución importante de la proteinuria, sin llegar a ci-
fras normales. En los 3 restantes no existen modificaciones.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES PEDIATRICOS
 VALORES URINARIOS DE LA FRACCION C₃ DEL COMPLEMENTO



GRAFICA No. 6

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES PEDIATRICOS
VALORES URINARIOS DE LA FRACCION C₄ DEL COMPLEMENTO

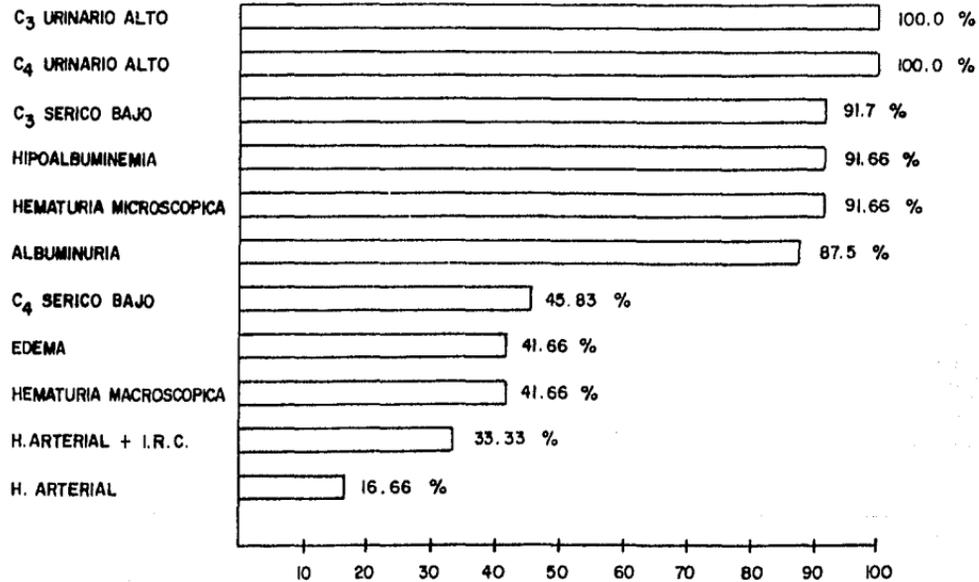


GRAFICA No. 7

ESTA TESIS NO DEBE
 SER DE LA BIBLIOTECA

| No. DE CASOS | VALORES SERICOS | | | VALORES URINARIOS | |
|--------------|-----------------|-------|-------|-------------------|------|
| | CH50 | C3 | C4 | C3 | C4 |
| 1. | 75.5 | 46.25 | 7.5 | 0.29 | 0.10 |
| 2. | 93.25 | 33.0 | 19.1 | 0.15 | 0.15 |
| 3. | 11.95 | 51.0 | 14.3 | 0.06 | 0.04 |
| 4. | 89.6 | 6.6 | 22.6 | 0.46 | 0.12 |
| 5. | 81.0 | 69.8 | 24.0 | 0.16 | 0.21 |
| 6. | 62.33 | 39.5 | 13.82 | 0.24 | 0.19 |
| 7. | -o- | 79.0 | 37.33 | 0.23 | 0.16 |
| 8. | 14.0 | 101.5 | 26.25 | 0.42 | 0.18 |
| 9. | 40.45 | 59.0 | 9.46 | 0.05 | 0.07 |
| 10. | 54.5 | 22.5 | 23.0 | 0.97 | 0.06 |
| 11. | 209.33 | 34.75 | 11.9 | 2.57 | 0.23 |
| 12. | 27.0 | 99.0 | 48.73 | 0.79 | 0.46 |
| 13. | 31.0 | 11.0 | 13.0 | 2.01 | 0.71 |
| 14. | 37.8 | 18.1 | 7.8 | 5.8 | 1.20 |
| 15. | 48.4 | 76.0 | 10.12 | 0.50 | 0.26 |
| 16. | 138.0 | 14.1 | 15.16 | 1.38 | 0.76 |
| 17. | 17.5 | 23.8 | 25.0 | 2.37 | 0.76 |
| 18. | 99.25 | 25.8 | 29.8 | 0.57 | 0.43 |
| 19. | 13.33 | 26.75 | 48.75 | 4.85 | 1.06 |
| 20. | 82.66 | 13.7 | 26.13 | 1.01 | 0.75 |
| 21. | 45.6 | 29.5 | 16.66 | 17.7 | 2.05 |
| 22. | -o- | 67.4 | 17.6 | 0.08 | 0.09 |
| 23. | 12.0 | 8.0 | 4.2 | 0.15 | 0.09 |
| 24. | 50.0 | 21.8 | 21.8 | 0.29 | 0.18 |

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EN 24 PACIENTES
PEDIATRICOS EVOLUCION CLINICA Y DE LABORATORIO



GRAFICA No. 8

COMENARIOS Y CONCLUSIONES

1. La GNMP se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino.
2. El descenso de la fracción sérica de C3 del complemento en la GNMP es estadísticamente significativo como parámetro de actividad, pero no para C4.
3. La determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento en orina de pacientes con GNMP es de utilidad, ya que traduce actividad en el 100 % de los casos.

4. La eliminación urinaria de las fracciones del complemento - aún persisten cuando el paciente llega a IRC, lo que traduce la existencia de algún factor antigénico que perpetua la actividad a partir de la vía alterna del complemento.
5. La vía alterna del complemento es la que con mayor frecuencia se activa y por encontrarse elevados los valores urinarios de esta misma fracción se demuestra que no solo existe consumo de complemento sino que se elimina,
6. La persistencia del consumo del complemento y la gran eliminación de las fracciones C3 y C4 en pacientes con GNMP que evolucionan hacia IRC, deben motivar a nuevas investigaciones en cuanto a la existencia de algún factor nefritogénico ya que existen reportes recientes en la literatura sobre la recurrencia de esta enfermedad en riñones transplantados sobre todo el tipo II.
7. El tratamiento a base de prednisona debe indicarse en aquellos pacientes que tengan filtración glomerular normal y sin hipertensión. La finalidad es la de disminuir la proteinuria y evitar mayor daño glomerular.

B I B L I O G R A F I A

1. Kark R, Pirani C, Pollack V. The Nephrotic syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1958; 49: 751- 760.
2. Cameron J, Glasgow F, White H. Membranoproliferative Glomerulonephritis and Persistent Hypocomplementaemia. *Br Med J* 1979; 4 (6193): 7- 14.
3. Salinas Luis (et al). Membranoproliferative glomerulonephritis: A Histopathologic, Immunohistochemical and Ultrastructural Study with Some Clinical Correlations. Year Book Medical Publishers, Inc 1978: 431- 464.
4. Barry L, Mc Enery T, Mc Addams J, West D. Membranoproliferative glomerulonephritis in two sibships. *Clin Nephrol* 1981 - 16 (2) : 101- 106.
5. Davis Ch, Marder H, West C. Circulating immune complexes in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1981; 20 (6) : 728- 732.
6. Frederic C, Mc Adams, Mc Enery P, Bove K, West C. Hypocomplementemic and normocomplementemic acute nephritis in children: A comparison with respect to etiology, clinical manifestations, and glomerular morphology. *J Pediatr* 1974; 84 (1): 29- 38.

7. Schena F, Pärtosa G, Stanziale P, Vox E, Pecoraro C, Andreucci V. Biological significance of the C3 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1982; 18 (5): 240- 246.
8. Magil A, Price J, Bower G, Rance C, Huber J, Chase W. Membranoproliferative glomerulonephritis type I: comparison of natural history in children and adults. *Clin Nephrol* 1979; 11- (5): 239- 244.
9. Vallota E, Forristal J, Davis N, West C. The C3 nephritic -- factor and membranoproliferative nephritis: Correlation of -- serum levels of the nephritic factor with C3 levels, with -- therapy, and with progression of the disease. *J Pediatr --* 1972; 80 (6): 947- 959.
10. Bartlow B, Roberts J, Lewis E. Nonimmunoglobulin C3 activa - ting factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kid -* *ney Int* 1979; 15 (4): 294- 302.
11. Williams B, Clarkson A, Row P, Cameron J, Urinary excretion- of C3 antigen in glomerulonephritis. *Br Med J* 1974; 4 (5935): 21- 23.
12. Kher K, macker S, Airawa M, Kirkson I. Regression of dense- deposits in type II membranoproliferative glomerulonephri -- tis: case report of clinical course in child. *Clin Nephrol -* 1982; 17 (2): 100- 103.

13. Mota F, Zuñiga V, Briseño E, Gordillo G. Glomerulonefritis - membr anoproliferativa. Rev Invest Clin 1972; 24 (4): 427 - - 443.
14. Alexandre R. Comparison of radial inmunodifusion and lasser - nephrology for quantitation some serum proteine. Clin Chem - 1980; 26 (2): 190- 198.
15. Goudwear J, Verdou C, Noordzij A. Quantitations by lasser - - radioinmunodiffusion technique vat. Immunology 1980; 183 (2)- 1010- 1020.
16. Ozorno T, Haro S, Bonilla A, Moreno G, Nuñez R, Escarcega V. - Valor pronóstico de las fracciones C3 y C4 en orina de pacien- tes con síndrome nefrítico agudo postinfeccioso. Rev Mex Pedía tr 1984; 51 (2): 49- 52.