

Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica

José Miguel Fuentes Pérez,* Esmeralda Nancy Jiménez Polvo,**
Sara Elva Espinosa Padilla***

RESUMEN

Las inmunodeficiencias del complemento se definen como trastornos hereditarios del sistema inmunológico que conducen a la ausencia total del nivel o función de la proteína. Podemos encontrar deficiencias en vías de activación del complemento: clásica alterna, lectinas, o proteínas reguladoras. Entre las deficiencias de la vía clásica encontramos: deficiencia de C1q, C1r/s, C4, C2 y C3, las cuales se asocian de menor a mayor grado a lupus eritematoso sistémico e infecciones por microorganismos piógenos. El tratamiento incluye medidas de soporte y se ha reportado un caso de un adolescente Pakistani que a la edad de 16 años se realizó trasplante de células hematopoyéticas de donador vivo relacionado (hermano) con buenos resultados.

Palabras clave: Inmunodeficiencias, complemento, vía clásica.

ABSTRACT

Complement immunodeficiencies are defined as inherited immune system disorders that lead to the absence of the level or function of the protein. We can find deficiencies in complement activation pathways: classical alternative, lectins, or regulatory proteins. Deficiencies of the classical pathway are: C1q deficiency, C1r/s, C4, C2 and C3, which are associated with lupus erythematosus and infections by pyogenic microorganisms. Treatment are measures are support and is reported a case of a Pakistani teenager who at the age of 16 years hematopoietic cell transplantation related live donor (brother) was performed with good results. In this review we demonstrations by inherited disorders of the complement system classical pathway, leading to the total absence of level or function of proteins.

Key words: Immunodeficiencies, complement, classical pathway.

www.medigraphic.org.mx

* Peditra. Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

** Residente del Curso de Alta Especialidad en Inmunodeficiencias.

*** Peditra Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Doctora en Inmunología. Jefa de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento se puede asociar a varias condiciones patológicas como enfermedades autoinmunes, infecciones, inflamación y cáncer. Hoy en día se conocen tres vías bioquímicas de la activación del complemento: vía clásica, vía alterna y vía de las lectinas. Además existen proteínas reguladoras del sistema del complemento que de forma fisiológica regulan la activación del complemento y nos mantienen en homeostasis. Puede haber deficiencias en función o número de las proteínas cualquiera de las tres vías conocidas de activación o en las proteínas reguladoras. En esta revisión abordamos las manifestaciones por trastornos hereditarios del sistema del complemento por la vía clásica, que conducen a la ausencia total del nivel o función de las proteínas.

DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

El primer reconocimiento de estas inmunodeficiencias fue descrito en 1919 en cerdos de Guinea.¹ En humanos el primer reporte fue en 1960, que fue la deficiencia de C2.² Un amplio espectro de manifestaciones clínicas con deficiencias del complemento depende de qué proteína se encuentre afectada y la vía de activación en que se presenta la deficiencia. Pueden ser primarias (hereditarias) o secundarias (adquiridas). El tipo de herencia es usualmente autosómico recesivo a excepción de la deficiencia de properdina (ligada al cromosoma X), factor B, C1 inhibidor y proteína cofactor de membrana (MCP/CD46) que son de herencia autosómica dominante. Los portadores heterocigotos pueden pasar clínicamente asintomáticos.³

EPIDEMIOLOGÍA

Las deficiencias de complemento representan aproximadamente del 1-6% de todas las inmunodeficiencias primarias (IDP's). De acuerdo con los reportes de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencia (ESID, por sus siglas en inglés) hasta el 15 de noviembre de 2014, con un registro de 19,366 pacientes en 29 países con inmunodeficiencias primarias el 4.89% (n = 946) corresponde a inmunodeficiencias de complemento⁴ y de acuerdo con el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID, por sus siglas en inglés) hasta el 3 de octubre de 2015, con un total de 6,104 casos de inmunodeficiencias en 14 países incluyendo México las ID de complemento representan el 3.2%. De estos (203 casos) la mayoría corresponde al grupo de proteínas de control y regulación del complemento (angioedema hereditario: 75%, factor I: 1.5%), de la vía clásica son el 17.7%, de la vía común 5.4% y por vía alterna 0.4% (Figura 1).⁵ Excluyendo angioedema hereditario la deficiencia de C3 y C4 fueron las más frecuentemente reportadas de acuerdo con LASID y deficiencia de C2 de acuerdo con ESID.⁶

LASID

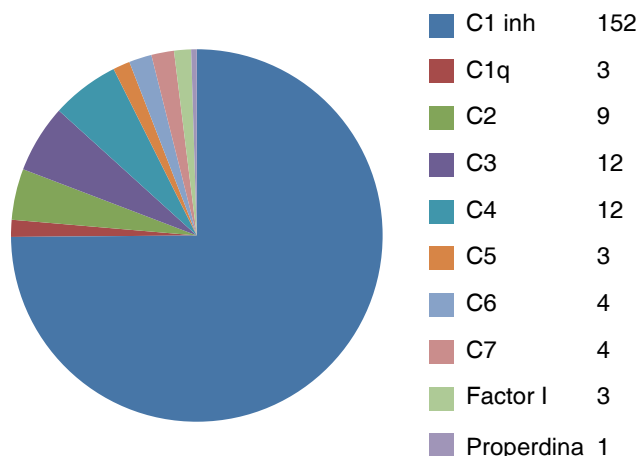


Figura 1. Se reportan un total de 6,104 casos de inmunodeficiencias primarias en Latinoamérica de los cuales 203 casos son ID de complemento, representando el 3.2% del total. LASID = Sociedad latinoamericana de IDP.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la última clasificación de IDP's (2015), las inmunodeficiencias del complemento pertenecen al grupo 8 (Cuadro I).⁷

DEFICIENCIAS DE LA VÍA CLÁSICA

a) Deficiencia de C1q:

El tipo de herencia es autosómico recesivo.⁸ Se asocia a LES e infecciones principalmente por microorganismos piógenos (Cuadro II).⁹

C1q tiene un rol crucial para mantener la tolerancia; a este respecto, ayuda para el aclaramiento de complejos inmunes y células apoptóticas, por lo que disminuye el número de autoantígenos.⁸⁻¹⁰ Se ha visto disminución de complejos inmunes que contienen nucleoproteínas.¹¹ Por lo tanto la deficiencia de C1q no sólo afecta la activación de complemento por vía clásica con la participación de C3 a C5, generando actividades biológicas tales como opsonización, quimiotaxis y actividad bactericida, sino también se ve comprometida la eliminación de células apoptóticas.⁹

La deficiencia de C1q se asocia hasta en un 93% a lupus eritematoso sistémico (LES); sin embargo menos de 1% de los casos de LES se asocian con deficiencias del complemento.¹⁰ Se ha asociado a rash cutáneo en el 90% de los casos y glomerulonefritis en un tercio.¹² La edad de aparición más frecuente es prepuberal. En cuanto a los autoanticuerpos se encuentran anticuerpos antinucleares positivos en títulos bajos,⁸ los anticuerpos anti-DNA de doble cadena suelen ser negativos (positivos en 10%);¹³ se

Cuadro I. Inmunodeficiencias de complemento.

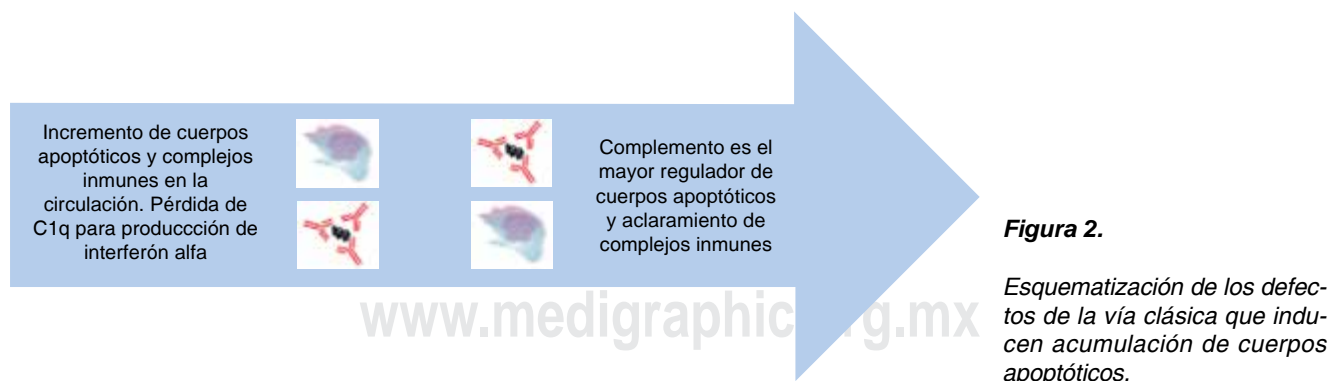
Vía clásica	Vía alterna	Vía de las lectinas	Vía terminal	Receptores de membrana de C3 y fragmentos	Proteínas reguladoras	Secundarias
C1q	Factor B	MBL*	C5	C5aR***	C1 inhibidor	LES****
C1r	Factor D	MASP1**	C6	CR2	Factor I	Enfermedad del suero
C1s	Properdina	MASP2	C7	CR3	Factor H	Sepsis
C2		Colectina 11	C8a	CD46	Proteína relacionada a factor H	Vasculitis urticarial hipocomplementémica
C3			C8b	CD59	Trombomodulina	Factor nefrítico C3
C4a			C9	Ficolina 3		Síndrome nefrítico
C4b						Recién nacido Cirrosis Desnutrición

* MBL = Lectina de unión a manosa y ficolinas. ** MASP = Proteína serina asociada a MBL, *** C5aR = Receptor de C5a. **** LES = Lupus eritematoso sistémico.

Cuadro II. Asociación entre lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencias.

Asociados	Algunos reportes de casos
Deficiencia de C1q	Deficiencia de C3
Deficiencia de C4	Deficiencia de C1 inhibidor
Deficiencia de C1r/s	Deficiencias de componente de MAC*
Deficiencia de C2	Inmunodeficiencia común variable
Deficiencia de IgA	Deficiencias de subclases de IgG
Mujeres portadoras del alelo de enfermedad granulomatosa crónica	Síndrome de hiper IgM
Enfermedad granulomatosa crónica ligado a X o autosómico recesivo	ALPS**
	Síndrome de hiper IgE
	Deficiencia de prolidasa

* MAC = Complejo de ataque a membrana, ** ALPS = Síndrome linfoproliferativo autoinmune.



encuentran además cifras de CH50 y C1 funcional en títulos bajos. Por lo tanto la deficiencia de C1q no sólo afecta la activación de complemento por vía clásica con la participación de C3 a C5, generando actividades biológicas tales como opsonización, quimiotaxis y actividad bactericida, sino también se ve comprometida la eliminación de células apoptóticas (*Figura 2*).^{9,10} En cuanto al tratamiento,

incluye vacunación profiláctica, profilaxis antibiótica para reducir el número de infecciones y el tratamiento estándar de LES. En pacientes con inmunosupresión severa como parte del tratamiento con autoinmunidad la sustitución de gammaglobulina combinada con el tratamiento antibiótico profiláctico puede estar indicada. Los intentos por reemplazar C1q con plasma fresco congelado han sido en

algunos pacientes exitosos.¹⁴ Se reporta un caso de un adolescente Pakistaní que a la edad de 16 años se realizó trasplante de células hematopoyéticas de donador vivo relacionado (hermano) con buenos resultados.¹⁵

b) Deficiencia de C1r/s:

El tipo de herencia es autosómico recesivo. Los pacientes tienen disminuida la actividad del complemento hemolítico total (CH50) y actividad funcional de C1. Típicamente C1r están muy reducidos (menor de 1% de lo normal) y los niveles de C1s son del 20-50% de lo normal.⁸ En cuanto a las características clínicas se han descrito algunas personas con deficiencia combinada C1r y C1s. La forma de presentación más común ha sido como LES en la deficiencia de C1r y C1s (hasta 57% y 75%, respectivamente) o como procesos autoinmunes complejos. Las infecciones reportadas han sido similares a las observadas en la deficiencia de C1q.^{8,9,16,17}

c) Deficiencia de C4:

El tipo de herencia es autosómico recesivo. Tiene variaciones en dos loci, para C4A y C4B. Una deficiencia completa de C4 es extremadamente rara. Homocigotos para deficiencia de C4A se estima que ocurre en 1% y homocigotos para deficiencia de C4B en 3% de caucásicos.¹⁸ La asociación con LES se estima que es en 75%⁹ (con predominio de manifestaciones cutáneas);⁸ sin embargo existe discrepancia en cuanto a esta asociación en deficiencias parciales en un estudio llevado en *United Kingdom* (UK) y España en donde se demostró que no es un factor de riesgo independiente.¹⁹ Deficiencias en C4A y C4B se han asociado con nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, hepatitis crónica, esclerodermia, nefropatía membranosa, panencefalitis, y diabetes mellitus tipo 1 (*Cuadro III*). Pacientes con deficiencias completas de C4 son comunes ANA, anti-Ro y anti-La

positivos.^{18,20} Además de esta asociación de enfermedades autoinmunes encontramos que la actividad por vía alterna se encuentra reducida por lo que no lleva a cabo eficientemente la opsonización, quimiotaxis y actividades bactericidas, y esto predispone a riesgo de infecciones, principalmente con microorganismos encapsulados.⁸

d) Deficiencia de C2:

El tipo de herencia es autosómico recesivo. Esta deficiencia ocurre 1:10,000 caucásicos. Individuos homocigotos para deficiencia de C2 tienen menos de 1% de C2 funcional o niveles indetectables. En individuos heterocigotos generalmente tienen niveles entre 30-70% sobre valores normales. Se encuentran presentes actividades de opsonización y quimiotaxis (intacta la vía alterna) aunque no son tan rápidas como en individuos normales.⁸ La asociación con LES ocurre entre 10-20% de los casos.¹⁸ En un estudio de 45 pacientes con deficiencia de C2, 12 desarrollaron LES con una edad media de inicio a los 37 años de edad. La presentación consistió en la artritis en el 83%, eritema malar en el 92%, rash discoide en el 67%, fotosensibilidad en el 67%, y serositis en el 42% de pacientes. Glomerulonefritis, afectación del sistema nervioso central y lupus eritematoso cutáneo subagudo en uno, dos, y tres pacientes, respectivamente. ANA fue positiva en el 25% de los casos con sólo un paciente positivo para anticuerpos anti-ADN de doble cadena. Anti-ribonucleoproteína y anticuerpos anti-histonas estaban presentes en un 20% de los pacientes con deficiencia de C2. Hubo una mayor frecuencia de positividad de anticuerpos anti-cardiolipina en pacientes con LES que tenían deficiencia de C2 en comparación con los que no.²¹ Otras enfermedades inmunológicas se han descrito incluyendo glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatomiositis, púrpura anafilactoide y vasculitis. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas en comparación a

Cuadro III. Revisión de la literatura de enfermedades asociadas a deficiencia de C4.²⁰

Enfermedad	C4A	C4B
Lupus eritematoso sistémico	Relacionado	Relacionado
Autismo	No relacionado	Relacionado
Eritema nodoso en lepra	No relacionado	Relacionado
Tiroiditis postparto	Relacionado	No relacionado
Esclerosis difusa con anticuerpos antipolimerasa I	No relacionado	Relacionado
Esclerosis difusa sin anticuerpos antipolimerasa I	Relacionado	No relacionado
Esclerosis limitada	Relacionado	No relacionado
Hiperplasia adrenal congénita	No evaluado	Relacionado
Diabetes mellitus tipo I	No evaluado	Relacionado
Hiperactividad	No relacionado	Relacionado
Artritis reumatoide	No relacionado	Relacionado

normales. Las infecciones suelen ser transmitidas por vía sistémica (por ejemplo, sepsis, meningitis, artritis y osteomielitis), y causados por microorganismos encapsulados (por ejemplo, neumococo, *H. influenzae* y meningococo). Sepsis, meningitis y neumonía fueron las infecciones más comunes y *S. pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente. *Kingella* y *Stenotrophomonas* especies son vistos con menos frecuencia. La muerte en la deficiencia de C2 se debe a aterosclerosis prematura o infección.⁸

e) Deficiencia de C3:

El tipo de herencia es autosómico recesivo. La actividad de opsonización, quimiotaxis y bactericida se encuentran ausentes o disminuidas. Las infecciones que predominan son neumonía, bacteriemia, meningitis y osteomielitis encontrando los microorganismos más frecuentes los encapsulados (neumococo, *H. influenzae* y meningococo).⁸ En una revisión de 37 casos se dividieron las características clínicas encontrando infecciones severas principalmente meningitis (81%), las cuales fueron recurrentes en un 60%; otras fueron bacteremia, sepsis, infecciones de vías respiratorias y otitis media aguda; enfermedades reumatológicas en ocho casos (22%) principalmente LES, de estos seis pacientes con ANA+; enfermedad renal en ocho casos (22%) de los cuales a cinco se les realizó biopsia encontrando glomerulonefritis membranoproliferativa, mesangiopática y nefropatía por IgA en dos, uno y un caso respectivamente.²²

CONCLUSIONES

Entre las deficiencias de la vía clásica encontramos: deficiencia de C1q, C1r/s, C4, C2 y C3, las cuales se asocian de menor a mayor grado a lupus eritematoso sistémico (LES) e infecciones por microorganismos piógenos. Es importante reconocerlas en pacientes que debuten con LES a edad muy temprana y considerar trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales en deficiencia de C1q. También es importante considerarlas en pacientes con infecciones por microorganismos piógenos quienes tienen inmunoglobulinas, subclases de inmunoglobulinas y anticuerpos contra polisacáridos para neumococo normales y que presentan infecciones piógenas de vías aéreas, ya que probablemente haya más casos de los que están reportados sólo que no se piensa en las inmunodeficiencias de complemento y no se solicitan los estudios correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore HD. Complementary and opsonic functions in their relation to immunity. A study of the serum of Guinea Pigs naturally deficient in complement. *J Immunol.* 1919; 4 (6): 425-441.
2. Silverstein A et al. Essential hypocomplementemia: report of a case. *Blood.* 1960; 16: 1338-1341.

3. Grumach AS et al. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014; 61 (2): 110-117.
4. Mahlaoui N et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health.* 2014; 1 (4): 25-27.
5. Disponible en: <http://registrolasid.org/>
6. Turley A et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. *J Clin Immunol.* 2015; 35 (2): 199-205.
7. Picard C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015; 35 (8): 696-726.
8. Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's immune deficiencies. Deficiencies of the complement system.* Chapter 38. Elsevier Inc. 2014, pp. 731-756.
9. Carneiro-Sampaio M et al. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008; 28 (Suppl 1): S34-S41.
10. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012; 10 (1): 21.
11. Pothlichet J et al. A loss of function variant of the antiviral molecule MAVS is associated with a subset of systemic lupus patients. *EMBO Mol Med.* 2011; 3 (3): 142-152.
12. Ritterhouse LL et al. B lymphocyte stimulator levels in systemic lupus erythematosus: higher circulating levels in African American patients and increased production after influenza vaccination in patients with low baseline levels. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3931-3941.
13. Stegert M et al. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol.* 2015; 67 (1): 3-11.
14. Schejbel L. Molecular basis of hereditary C1q deficiency-revisited: identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun.* 2011; 12 (8): 626-634.
15. Arkwright PD et al. Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (1): 265-267.
16. Ballanti E et al. Complement and autoimmunity. *Immunol Res.* 2013; 56 (2-3): 477-491.
17. Truedsson L et al. Classical pathway deficiencies. A short analytical review. *Mol Immunol.* 2015; 68 (1):14-19.
18. Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (7): 448.
19. Boteva L et al. Genetically determined partial complement C4 deficiency states are not independent risk factors for SLE in UK and Spanish populations. *Am J Hum Genet.* 2012; 90 (3): 445-456.
20. Tibana E et al. Involvement of C4 allotypes in the pathogenesis of human diseases. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004; 59 (3): 138-144.
21. Jönsson G et al. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (7): 1133-1139.
22. Okura Y et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (2): 640-644.

Dirección para correspondencia:
Sara Elva Espinosa Padilla
E-mail: saraelvaespino@gmail.com