

Immunodeficiencias del complemento.
Revisión de la literatura
Parte II. Deficiencias de la vía alterna,
lectinas, vía terminal, control, regulación y receptores
del complemento. Diagnóstico y tratamiento de
immunodeficiencias del complemento

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

RESUMEN

La deficiencia de las vías de las lectinas es la deficiencia de complemento más común. La deficiencia por vía alterna, terminal, control, regulación y receptores del complemento son menos comunes, a excepción de angioedema hereditario. Las deficiencias de la vía terminal están relacionadas con infecciones severas por *Neisseria*. Los estudios de laboratorio incluyen pruebas para valorar la actividad funcional de la vía clásica (CH50 y sus equivalentes), la vía alterna (AH50), y la vía de las lectinas. El manejo depende del componente específico que esté deficiente. El reemplazo por lo general del componente específico no es posible, con excepción de deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa. Por lo que las medidas son de soporte y las manifestaciones clínicas secundarias dependiendo de la deficiencia específica.

Palabras clave: Immunodeficiencias, complemento, alterna, lectinas, terminal, control.

ABSTRACT

The deficiency of lectin pathways is the most common complement deficiency. ACL deficiency, terminal, control, regulation, and complement receptors are less common, with the exception of hereditary angioedema. The deficiencies of the terminal route are related to severe infections by Neisseria. Laboratory studies include tests to assess the functional activity of the classical pathway (CH50), the alternate pathway (AH50), and the lectin pathway. The management depends on the specific component that is deficient. Replacement of the specific component is usually not possible, with the exception of C1 esterase inhibitor deficiency. Therefore the management of complement deficiencies is usually limited to supportive care and relates to the clinical manifestations that are secondary to the specific deficiency.

Key words: Immunodeficiencies, complement, alternates, lectins, terminal, control.

* Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

** Pediatra Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. M en C Inmunología. Jefe de la Unidad de Investigación en Immunodeficiencias.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de la vía de las lectinas es la deficiencia de complemento más común,¹ aunque la mayoría son inradagnosticadas. En cuanto a la deficiencia por vía alterna, terminal, control, regulación y receptores del complemento son menos comunes, a excepción de angioedema hereditario que no se tocará a fondo en este artículo.

DEFICIENCIAS DE LA VÍA ALTERNA

Se reconocen tres principalmente, deficiencia de factor B, D y properdina; cuyas características se describen en el *cuadro I*.

DEFICIENCIAS DE LA VÍA DE LAS LECTINAS (MBL)

Es la deficiencia de complemento más común.¹ La prevalencia de la deficiencia de MBL se estima en un 5-10% en población caucásica.² En algunos informes se refiere hasta 30% de la población.^{3,4} En cuanto a las manifestaciones clínicas cursan con infecciones recurrentes y/o graves, principalmente infección de vías respiratorias superiores, abscesos, sepsis y meningitis. MBL es importante para la defensa del huésped contra la tuberculosis, y transferencia placentaria por virus de inmunodeficiencia adquirida, por lo que incrementa el riesgo de estas patologías.¹ Pacientes con LES que son homocigotos de variantes alélicas para MBL tienen un mayor riesgo de trombosis arterial.⁵ Acelera la progresión de artritis reumatoide y susceptibilidad a LES. Se resumen en el *cuadro II* los principales defectos.⁶

DEFICIENCIAS DE LA VÍA TERMINAL

Se ha estimado que la deficiencia en uno de los componentes terminales del complemento se producen en 1:10,000 individuos, con las diferencias geográficas y étnicas generales. Comprende la activación desde C5-C9.⁷ El tipo de herencia es autosómico recesivo. Están relacionadas con infecciones severas por *Neisseria* (excepto C9 con infección leve) encontrando defectos en la actividad bactericida con ausencia de CH50 y AH50 (excepto C9, se encuentran disminuidos).⁶

CONTROL, REGULACIÓN Y RECEPTORES DEL COMPLEMENTO

Este tipo de deficiencias son menos frecuentes con respecto a las previas a excepción de deficiencia de C1 inhibidor que para fines de este artículo no se tocará a fondo. Se resumen las características principales en los *cuadros III y IV*.⁶

DIAGNÓSTICO

SEÑALES DE ALARMA

Las 10 señales de alarma de la fundación de Jeffrey Modell,⁸ a excepción de historia familiar, la necesidad de antibióticos y uso de antibióticos intravenosos, el resto de señales de alarma no son aplicables. Las señales de alarma a deficiencias de complemento son las siguientes:⁹

1. Meningitis meningocócica en mayores de cinco años de edad.
2. Otras infecciones bacterianas recurrentes, especialmente encapsuladas.

Cuadro I. Deficiencias en la vía alterna.^{1,9,11,12}

Enfermedad	Defecto genético	Herencia	Características	Clínica
Deficiencia de factor D	Mutación en CFD	AR*	Las infecciones disminuyen el factor D por lo que su determinación se debe realizar después de los 6 meses de haber remitido CH50 normal, AH50 cercano a 0	Infecciones por <i>Neisseria</i> , neumococo y sinopulmonares Se han identificado individuos sanos
Deficiencia de properdina	Mutación en CFHR1	Ligado a cromosoma X	Hay casos aislados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y lupus discoide Presentando mortalidad por meningococo hasta un 75% de los casos ¹ AH50 bajo	Infecciones por meningococo. Otras infecciones: otitis media y neumonía
Deficiencia de factor B	Mutación en CFB	AR*	AH50 cercano a 0	Síndrome urémico hemolítico atípico

* AR: autosómico recesivo.

Cuadro II. Deficiencias en vía de las lectinas.⁶

Enfermedad	Defecto genético	Herencia	Defecto	Clínica
Deficiencia de ficolina	Mutación en FCN3: activación de vía clásica	AR*	Ausencia de activación por ficolina 3	Infecciones respiratorias Abscesos
Deficiencia de MASP1	Mutación en MASP1: escinde C2 y activa MASP2	AR*	Activación deficiente de vía de lectina, migración celular	Infecciones Síndrome 3MC (Síndrome craneofacial-cubital-renal)
Deficiencia de MASP2	Mutación en MSP2: escinde C2 y C4	AR*	Activación deficiente de vía de lectina	Infecciones piógenas, enfermedad inflamatoria pulmonar, autoinmunidad

*AR = Autosómico recesivo.

Cuadro III. Deficiencias en el control y regulación del complemento.⁶

Enfermedad	Defecto genético	Herencia	Defecto	Clínica
Deficiencia de C1 Inhibidor	Mutación en SERPING 1	AD**	Activación de complemento y consumo de C4/C2. Activación de sistema de contacto con generación de bradicinina de alto peso molecular	Angioedema hereditario
Deficiencia de factor I	Mutación en CFI	AR*	Activación espontánea de vía alterna de complemento con consumo de C3	Infecciones por <i>Neisseria</i> , aHUS***, preeclampsia, MPGN**
Deficiencia de factor H	Mutación en CFH	AR*	Activación espontánea de vía alterna de complemento con consumo de C3	Infecciones por <i>Neisseria</i> , aHUS***, preeclampsia, MPGN**
Deficiencia de proteína relacionada a factor H	Mutación en CFHR1-5	AR*	CH50 y AH50 normal, anticuerpos a factor H	aHUS***
Trombomodulina	Mutación en THBD	AD**	CH50 y AH50 normal	aHUS***

*AR = Autosómico recesivo. **AD = Autosómico dominante, ***aHUS = Síndrome urémico hemolítico. ****MPGN = Glomerulonefritis membranoproliferativa.

Cuadro IV. Deficiencias en receptores del complemento.⁶

Enfermedad	Defecto genético	Herencia	Defecto	Clínica
Deficiencia en receptor de complemento 2 (CR2)	Mutación en CD21	AR*	IgG baja, pobre respuesta a neumococo	Infecciones recurrentes
Deficiencia en receptor de complemento 3 (CR3)	Mutación en ITGB2: proteína de adhesión CD18	AR*	Adherencia, quimiotaxis, endocitosis, citotoxicidad T/NK	Retraso en caída del cordón, úlceras en piel, periodontitis, leucocitosis
Deficiencia de proteína cofactor de membrana (CD46)	Mutación en CD46: disocia C3b y C4b	AD**	Inhibe complemento por vía alterna, disminución de la unión de C3b	aHUS***, infecciones, preeclampsia
Deficiencia en complejo inhibidor de ataque de membrana (CD59)	Mutación en CD59: regula la formación de complejo de ataque de membrana	AR*	Lisis de eritrocitos mediada por complemento	Anemia hemolítica, polineuropatía

*AR = Autosómico recesivo. **AD = Autosómico dominante, ***aHUS = Síndrome urémico hemolítico.

3. Manifestaciones autoinmunes, especialmente LES.
4. Angioedema sin urticaria.
5. Manifestaciones renales y trastornos inflamatorios oftálmicos (degeneración macular).

LABORATORIO

Éstos incluyen pruebas para valorar la actividad funcional de la vía clásica (CH50 y sus equivalentes), la vía alterna (AH50), y la vía de MBL. El CH50 evalúa la capacidad del suero para lisar eritrocitos de oveja sensibilizados de forma óptima con anticuerpos IgM de conejo. Se requiere de los nueve componentes de la vía clásica (C1 a C9) para dar un CH50 normal. Un valor normal CH50 varía entre 150 a 250 unidades/mL en un sistema de ensayo comúnmente empleado, y el título es el recíproco de la dilución de suero necesaria para lisar 50% de los eritrocitos de oveja recubiertos con anticuerpos. CH50 elevado no tiene significación clínica específica distinta para reflejar que las proteínas del complemento aumentan como parte de la respuesta de fase aguda. AH50 mide la lisis de eritrocitos no sensibilizados, de conejo, en condiciones que permiten la activación de la vía alterna, es expresado en unidades que representan la dilución que lisa 50% de las células utilizadas en el ensayo. Ambas CH50 y AH50 se utilizan para detectar deficiencias de complemento (*Cuadro V*).^{9,10}

La función de la vía de MBL se puede determinar usando ELISA en el que se coloca el suero del paciente en pocillos recubiertos con manano. Después de MBL se une a la superficie manano-revestido, MASP escinden C4, y la C4b resultante y C4d que se deposita sobre la placa se puede medir mediante el uso de conjugado con anticuerpos.⁹

TRATAMIENTO

El manejo depende del componente específico que esté deficiente. El reemplazo por lo general del componente específico no es posible, con excepción de deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa. Por lo que las medidas son de soporte y las manifestaciones clínicas secundarias dependiendo de la deficiencia específica.⁹ Como se había comentado previamente hay un reporte de caso de un paciente con LES y deficiencia de C1q con buen resultado con trasplante de células hematopoyéticas.⁸

PREVENCIÓN DE INFECCIONES

Una estrategia es la vacunación contra los patógenos bacterianos comunes tales como el neumococo, *H. influenzae* y meningococo, considerando que la respuesta primaria puede ser limitada y la respuesta secundaria retrasada, por lo que es importante medir los títulos de

Cuadro V. Interpretación de laboratorio.⁹

Componente	Deficiencia
CH50 = 0, o muy bajo, AH50 normal	C1q, C1r, C1s, C2, C4
AH50 = 0 o muy bajo, CH 50 normal	B o D o properdina
AH 50 y CH50 = 0 o muy bajo	C3, C5, C6, C7, C8 o C9
Últimos componentes bajos, especialmente C3, AH50 y CH50 bajo	Factor H o factor I

anticuerpos específicos y reinmunizar al paciente cuando los títulos caen por debajo para tener protección. Otra estrategia en la prevención de la infección es el uso de antibióticos profilácticos, ya que tienen un alto riesgo de recurrencia en episodios de infecciones transmitidas por la sangre, debido a que las vacunas podrían no protegerlos completamente.⁹

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Son tratados con los mismos agentes inmunosupresores y medicamentos antiinflamatorios como serían utilizados en un paciente con complemento normal. En el pasado, ha habido un cierto uso de plasma fresco congelado en pacientes con deficiencia de C2 y LES en Islandia e Inglaterra. Existen preocupaciones de que la prestación de componentes del complemento adicional acelerará la deposición en órganos terminales y exacerbar la inflamación.^{9,10}

CONCLUSIONES

Las deficiencias del complemento no son enfermedades raras, probablemente son subdiagnosticadas, por lo que debemos de pensar si tenemos datos de alarma como son meningitis meningocócica en mayores de cinco años de edad, infecciones bacterianas recurrentes, especialmente microorganismos encapsulados, manifestaciones autoinmunes, especialmente LES, angioedema sin urticaria, manifestaciones renales y trastornos inflamatorios oftálmicos (degeneración macular).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's immune deficiencies. Deficiencies of the Complement System*. Chapter 38. Elsevier Inc. 2014; 731-756.
2. Palarasah Y, Nielsen C, Sprogøe U, Christensen ML, Lillevang S, Madsen HO et al. Novel assays to assess the functional capacity of the classical, the alternative and

- the lectin pathways of the complement system. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 (3): 388-395.
3. Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (7): 448.
 4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014; 5: 162.
 5. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009; 46 (14): 2774-2783.
 6. Available in: <http://www.jmfworld.com>
 7. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 585-593.
 8. Arkwright PD, Riley P, Hughes SM, Alachkar H, Wynn RF. Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (1): 265-267.
 9. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014; 61 (2): 110-117.
 10. Hudson-Peacock MJ, Joseph SA, Cox J, Munro CS, Simpson NB. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. *Br J Dermatol.* 1997; 136 (3): 388-392.
 11. Sprong T, Roos D, Weemaes C, Neeleman C, Geesing CL, Mollnes TE et al. Deficient alternative complement pathway activation due to factor D deficiency by 2 novel mutations in the complement factor D gene in a family with meningococcal infections. *Blood.* 2006; 107 (12): 4865-4870.
 12. Biesma DH, Hannema AJ, van Velzen-Blad H, Mulder L, van Zwieten R, Kluijft I et al. A family with complement factor D deficiency. *J Clin Invest.* 2001; 108 (2): 233-240.

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