



Deficiência do componente C5 do complemento associada a meningites meningocócicas

Complement component C5 deficiency associated with meningococcal meningitis

Wilma C. Neves Forte, MD, PhD¹; Tainá Mosca, PhD¹; Vitor A. P. Mazon, MD¹; Elias J. E. Ghosn, MD¹; Raphael J. P. Fins, MD¹; Carlos A. Longui, MD, PhD¹; Maria da Conceição S. de Menezes, MD, MSc²

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo relatar o caso de paciente com infecções meningocócicas graves, avaliar seu sistema complemento e o de 22 membros de sua família. Foram quantificados o complemento total (CH50) e os componentes C3, C4 e C5 do complemento. Foi observado que a paciente e quatro familiares apresentavam deficiência do componente C5: dois haviam apresentado meningites meningocócicas graves e um apresentou a infecção logo após o diagnóstico da deficiência. Concluímos que a paciente com história de infecções meningocócicas graves apresentou deficiência do componente C5 do complemento, assim como quatro de seus familiares. Nossos resultados indicam que a avaliação do sistema complemento em portadores de infecções meningocócicas e em familiares próximos deva ser realizada para identificar pacientes de risco.

Descritores: Imunodeficiência, complemento C5, meningite meningocócica, *Neisseria*.

ABSTRACT

The present study reports the case of a patient with serious meningococcal infections and describes the results of complement system evaluation in the patient and in 22 family members. Total complement activity (CH50) and complement components C3, C4, and C5 were quantified. The patient and four family members showed C5 complement deficiency: two had developed severe meningococcal meningitis and one had the infection soon after the diagnosis of complement deficiency was made. We concluded that our patient with a history of severe meningococcal infections presented complement C5 deficiency, as did four of her family members. These findings indicate that evaluation of the complement system in patients with meningococcal infections and their family members should be performed to identify patients at risk.

Keywords: Immunodeficiency, complement C5, meningococcal meningitis, *Neisseria*.

¹ Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

² Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Correspondência para:

Wilma Carvalho Neves Forte
E-mail: wilmanevesforte@yahoo.com.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Este trabalho recebeu apoio bolsa PIBIC para Vitor Augusto Petrili Manzon e apoio do Fundo de Amparo à Pesquisa para a realização dos exames imunológicos para dosagens de C5 e dos exames genéticos.

Submetido em: 18/6/2015,
aceito em 22/11/2015.

INTRODUÇÃO

A deficiência do complemento faz parte das imunodeficiências primárias (IDPs)¹, e caracteriza-se por diminuição de qualquer componente da cascata do sistema complemento. A deficiência dos componentes iniciais (C1, C4 e C2) está mais relacionada à presença de doenças autoimunes em baixa idade^{2,3}, possivelmente pela localização dos genes responsáveis pela codificação destes componentes. A deficiência dos

componentes terminais (C5, C6, C7, C8 e C9) tem sido associada a infecções por bactérias do gênero *Neisseria*, em especial *N. meningitidis*^{2,3}. A deficiência de C3 pode levar tanto a doenças autoimunes, como a infecções meningocócicas.

As deficiências de complemento estão estimadas em 1 a 10% das IDPs⁴. A associação entre infecção meningocócica e deficiência dos componentes termi-

nais do complemento é alta, podendo chegar a 66% dos casos⁵. Acredita-se que 39% dos pacientes com deficiência dos componentes terminais do complemento apresentem pelo menos um episódio de infecção meningocócica durante a vida, sendo mais descritas as deficiências de C6 a C9. As infecções meningocócicas de tais pacientes muitas vezes são dadas por sorotipos não usuais de *Neisseria meningitidis*⁶. Estudo de prevalência da doença meningocócica por sorotipos não usuais de *N. meningitidis* mostrou que 33% dos pacientes apresentavam alguma deficiência do sistema complemento⁷.

Até o momento estão descritos na literatura menos de 60 casos de deficiência de C5. No Brasil há um relato de três membros de uma família com deficiência de C5⁸ e de um adulto com três episódios de meningite meningocócica associados à deficiência de C8⁹. É provável que a deficiência do complemento seja subdiagnosticada em nosso meio, tendo em vista a alta prevalência de meningite meningocócica e os poucos casos descritos dessa IDP. O diagnóstico da deficiência de complemento permite conduta terapêutica adequada e melhor prognóstico dos portadores.

O presente estudo teve como objetivo quantificar o sistema complemento de paciente com infecção meningocócica grave e de seus familiares, procurando possíveis deficiências do complemento.

DESCRIÇÃO DO CASO

Menina de nove anos, parda, procedente de Poá, São Paulo, Brasil, com história de duas meningites meningocócicas graves, segundo a mãe. O primeiro quadro foi aos dois anos, com 33 dias de internação (três em UTI, necessitando de intubação). Durante tal episódio evoluiu com necrose do hálux, sendo necessária amputação. O segundo quadro ocorreu aos nove anos, permanecendo internada por 27 dias (6 em UTI, com intubação). Nesse episódio apresentou necrose em vários locais em infecção de pele, que evoluíram para queloides. Os pais são primos em primeiro grau. Havia história de meningite em prima materna, além de tio e primo paternos.

Os exames imunológicos da paciente mostraram resultados em relação à faixa etária: imunoglobulinas séricas normais, titulações positivas de anticorpos contra vários sorotipos de *S. pneumoniae*, complemento total (CH50) 110 U/mL (valor normal 130 a 330 U/mL), C3 108 mg/dL (valor normal 88 a 201 mg/dL), C4 23 mg/dL (valor normal 16 a 47 mg/dL), C5 sem formação de halo por imunodifusão radial (Binding SiteR - Birmingham, Reino Unido) e C5 0,9 mg/L (valor normal 45 a 190 mg/L) por ELISA.

Foi feita investigação imunológica do irmão: CH50 diminuído, C5 sem formação de halo por imunodifusão radial e 1,0 mg/L por ELISA. Logo após a investigação imunológica, o irmão apresentou meningite meningocócica, recebendo antibiótico e plasma fresco congelado, tendo boa evolução e alta sem sequelas.

Além da paciente e do irmão, foram selecionados 21 familiares: pais, tios e primos. Entre todas as amostras analisadas (Tabela 1), cinco apresentaram diminuição de CH50 e C5 abaixo de 22,2 mg/L por imunodifusão radial: paciente, irmão, pai, prima e tio paternos. Foi pesquisada deleção no exon 30 nos familiares afetados, não sendo observada tal deleção.

A paciente e seus familiares não haviam recebido vacina antimeningocócica até o presente estudo. A partir de então, todos os membros da família foram orientados à vacinação.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição, sob o número 20710, com o consentimento assinado dos indivíduos estudados e/ou de seus responsáveis.

DISCUSSÃO

A observação de deficiência do componente C5 na paciente índice foi coerente com os dados clínicos apresentados de história de duas internações por infecções meningocócicas graves. Os exames iniciais da paciente foram dirigidos para a avaliação do complemento, uma vez que este sistema é necessário para a defesa contra *Neisseria meningitidis*^{3,4}. Foram feitas as dosagens de imunoglobulinas séricas, pois as IDPs mais frequentes são por deficiências predominantemente de anticorpos.

O sistema complemento é um conjunto de pelo menos 30 proteínas plasmáticas e de superfície celular. Sua principal atividade biológica é a lise de células infectadas ou de micro-organismos.

Estão descritas três vias de ativação do sistema complemento: clássica, alternativa e das lectinas. A via clássica é ativada por imunoglobulinas (IgM, IgG1 ou IgG3). A união do antígeno ao terceiro domínio da imunoglobulina específica determina a ativação de C1q, seguindo-se C1r e C1s. O complexo C1qrs cliva C4 e o componente C4b continua a cascata, com ativação de C2. O complexo C1qrs4b2a, atuando como uma C3 convertase, cliva o componente C3 nas frações C3a e C3b. O novo complexo C4b2a3b é uma C5 convertase, capaz de cindir C5 em C5a e C5b. O componente C5b permanece na cascata, com ativação sequencial de C6, C7, C8 e C9¹⁰. Os componentes terminais C5b6789 formam o complexo de ataque à membrana (MAC). A ativação desses componentes terminais resulta em alteração funcional de fosfolípidios da membrana. Há formação

de um canal que facilita a entrada de água, havendo intumescimento da célula ou do micro-organismo, e lise. Os componentes C3a e C5a, formados durante a ativação do sistema, são anafilatoxinas e fatores quimiotáticos para fagócitos; C3b e C5b são opsoninas, que ao revestirem certos micro-organismos, facilitam o processo de fagocitose. Na via alternativa, o componente C3 é ativado diretamente. Na via das lectinas, a lectina do organismo une-se à manose de patógenos, dando sequência ao sistema complemento de forma análoga à via clássica¹⁰. Em todas as vias o componente C3 é necessário para a ativação dos componentes finais, enquanto o componente C5 tem papel crucial

na formação do MAC. Os componentes C5b6789 são comuns às três vias de ativação.

O complemento total ou CH50 é medido em unidades hemolíticas, refletindo a habilidade do soro testado em determinar 50% de lise de uma suspensão padronizada de hemácias de carneiro recobertas por soro de coelho. A observação de CH50 diminuído, C3 e C4 normais, levou à hipótese de que algum dos componentes finais pudesse estar diminuído. Nas deficiências congênitas dos componentes C1 a C8, o valor de CH50 costuma ser zero ou próximo de zero, enquanto que na deficiência de C9, tal valor é de aproximadamente 30 a 50% do valor normal⁴. A dosagem de C5 mostrou a

Tabela 1 - Dosagens séricas do componente C5 do complemento e infecções meningocócicas em quatro crianças e 19 adultos da família estudada

Identificação do caso	C5 (mg/dL)	Antecedente de meningites
1	119,0	
2	119,0	
3	124,0	
4	96,2	
5	< 22,2*	Dois quadros de meningites aos 2 e 9 anos
6	96,2	
7	105,0	
8	96,2	
9	63,1	
10	< 22,2*	Um quadro de meningite aos 7 anos
11	231,0	
12	55,4	
13	139,0	
14	< 22,2*	
15	96,2	
16	171,0	
17	144,0	
18	< 22,2*	
19	171,0	
20	200,0	
21	231,0	
22	< 22,2*	Um quadro de meningite aos 7 anos
23	55,0	Meningite em baixa idade

* Familiares com deficiência do componente C5 do complemento.

deficiência deste componente – sem formação de halo por imunodifusão radial³, confirmado por diminuição da dosagem por método ELISA⁸. O componente C5 é um heterodímero, com pontes dissulfídicas inter-cadeia, com peso molecular de 190 kDa e sua ausência impede a formação do MAC.

É necessário que o sistema complemento esteja em perfeita integridade e funcionalidade para que bactérias do gênero *Neisseria* sejam eliminadas, sendo a erradicação feita principalmente através dos componentes terminais C5b6789 (MAC)¹⁰. A *Neisseria meningitidis*, um diplococo encapsulado Gram-negativo, necessita ser revestida pelos componentes C3b e C5b para ser opsonizada, mas a principal defesa contra tal bactéria é dada por lise extracelular, através do MAC. Este complexo também é necessário para defesa contra *Neisseria gonorrhoeae*, podendo ocorrer gonorreia extragenital na deficiência de MAC. Além disso, sabe-se que o componente C5a liga-se ao receptor C5a-R que pertence à família das proteínas G, para ativação da proteína quinase C (PKC). As PKCs ativadas fosforilam a proteína p47-phox, iniciando a cascata do complexo phox nos fagolisossomos. Pesquisadores observaram que macrófagos C5-/- possuíam C5a-R íntegros e funcionantes, porém incapazes de fosforilar certas isoformas de PKC, levando a reduzida síntese de ROS; conseqüentemente, os macrófagos tornavam-se ineficazes em lisar as bactérias fagocitadas¹¹.

Continuou-se a investigação com o único irmão da paciente, que apresentou exames com deficiência do componente C5. Os pais foram orientados a procurarem hospital, caso a criança tivesse infecções. Logo após o diagnóstico da deficiência, este irmão da paciente apresentou meningite meningocócica e pôde ser tratado de forma adequada para esta IDP: além de antibióticos, recebeu plasma fresco congelado, propiciando uma rápida melhora. O plasma, contendo componentes do complemento, é indicado em casos de deficiências dos componentes terminais, quando em quadros infecciosos que necessitem da defesa por complemento. O plasma administrado deve ser fresco e congelado, pois os componentes do complemento são termolábeis.

A deficiência de C5 foi observada também em outros três membros da família, dentre os quais, uma prima que havia apresentado meningite meningocócica. O pai e o tio paterno, também com deficiência de C5, não haviam apresentado infecção meningocócica. É possível que pai e tio não tenham manifestado a doença por terem pouco contato com seus filhos, morando em locais diferentes dos filhos. Ao contrário, um primo da paciente, sem deficiência de C5 mas com convívio muito próximo à paciente, também apresentou meningite meningocócica. Sabe-se que a transmissão da *Neisseria* é por contato íntimo, através de perdigotos

provenientes de nasofaringe de doente ou de portador assintomático. É provável que a *Neisseria meningitidis* estivesse colonizando membros da família¹² e que algum evento individual levou ao desencadeamento da doença. Durante este estudo, todos os familiares foram orientados quanto à vacinação antimeningocócica e reforço, como indicado em nosso meio, na tentativa de diminuir tanto a doença meningocócica como o estado de portador¹³.

A investigação genética foi baseada na mutação descrita nos três casos de deficiência de C5 do nosso meio: deleção homozigota que corresponde precisamente ao exon 30, encontrada no sequenciamento do cDNA codificando C5. O sequenciamento da região correspondente do DNA genômico mostrou substituição de GAG4028 por GAA4028 na região 3' do exon, levando a um erro de *splicing* do exon 30, e resultando em síntese de proteína truncada seguida de degradação⁸. Após amplificação e sequenciamento utilizando *primers* externos à possível deleção, concluímos que os cinco membros com deficiência de C5 da família relatada neste estudo não apresentaram tal deleção. Entre quase 60 casos descritos na literatura atual com deficiência de C5, a base molecular foi descrita em poucos casos, encontrando-se diferentes mutações^{8,14,15}.

A deficiência de C5 está mais descrita em países desenvolvidos, com baixa prevalência da infecção meningocócica. O possível subdiagnóstico desta IDP em nosso meio foi o motivo de descrever a família que estudamos. Este estudo permitiu conduta adequada, em especial no irmão da paciente, com antibioticoterapia associada ao plasma fresco frente à infecção por *N. meningitidis*.

Concluímos que a paciente com história de infecções meningocócicas graves apresentou deficiência do componente C5, assim como quatro de seus familiares apresentavam tal deficiência. Nosso resultados indicam ser necessária a avaliação do sistema complemento em portadores de infecções meningocócicas e em familiares próximos para identificar pacientes de risco.

REFERÊNCIAS

1. Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-94.
2. Brazilian Group for immunodeficiency. [site na internet]. Disponível: <http://imunopediatria.org.br/>. Acessado: 30 de outubro de 2014.
3. The European Society for Immunodeficiencies registry. [site na internet]. Disponível: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/New-ESID-Registry>. Acessado: 30 de outubro de 2014.
4. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014;61:110-7.

5. Lima Filho AB, Silva AMR, Moura P, Sarinho ESC. Meningite meningocócica, lecitina ligadora de manose, deficiência do complemento. *Rev bras alerg imunopatol.* 2011;34:3-6.
6. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47:41-51.
7. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-95.
8. Aguilar-Ramirez P, Reis ES, Florido MPC, Barbosa AS, Farah CS, Costa-Carvalho BT, et al. Skipping of exon 30 in C5 gene results in complete human C5 deficiency and demonstrates the importance of C5d and CUB domains for stability. *Mol Immunol.* 2009;46:2116-23.
9. Rosa DD, Pasqualotto AC, Quadros M, Prezzi SH. Deficiency of the eighth component of complement associated with recurrent meningococcal meningitis - case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:328-30.
10. Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado.* 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. 339p.
11. Daniel DS, Dai G, Singh CR, Lindsey DR, Smith AK, Dhandayuthapani S, et al. The reduced bactericidal function of complement C5-deficient murine macrophages is associated with defects in the synthesis and delivery of reactive oxygen radicals to mycobacterial phagosomes. *J Immunol.* 2006; 177(7):4688-98.
12. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R, Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14:505-17.
13. Sáfadi MAP. Perspectivas na prevenção da doença meningocócica no Brasil. *Rev Imunizações (Soc Bras Imunizações).* 2014;7:8-11.
14. Schejbel L, Fadnes D, Permin H, Lappégard KT, Garred P, Mollnes TE. Primary complement C5 deficiencies - molecular characterization and clinical review of two families. *Immunobiology.* 2013;218(10):1304-10.
15. Delgado-Servino E, Fontán G, Lopez-Trascasa M. C5 complement deficiency in a Spanish family. Molecular characterization of the double mutation responsible for the defect. *Mol Immunol.* 2005;42:105-11.