

# Deficiência do componente C5 do complemento em meningite meningocócica

C5 complement component deficiency associated with meningococcal meningitis

Flávia Helena Moura<sup>1</sup>, Guilherme de Abreu Pereira<sup>1</sup>, Lucas Bonachi Vergamini<sup>1</sup>,  
Maria da Conceição Santos de Menezes<sup>2</sup>, Tainá Mosca<sup>3</sup>, Wilma Carvalho Neves Forte<sup>4</sup>

## Resumo

Na literatura existem apenas 38 casos relatados de deficiência do componente C5 do sistema complemento. Esta é a primeira família brasileira descrita com deficiência de C5. O presente caso ressalta a importância do diagnóstico da deficiência de complemento frente a paciente com meningite meningocócica de repetição ou grave, assim como em familiares de tais pacientes. O tratamento da meningococemia em pacientes com deficiência do sistema complemento é a antibioticoterapia associada à reposição de complemento através da administração de plasma fresco congelado.

**Descritores:** Componente C5/deficiência, Proteínas do sistema complemento, Meningite meningocócica, Infecções meningocócicas

## Abstract

There are 38 cases of C5 complement component system deficiency related in the literature review. This is the first Brazilian family described with C5 deficiency. The presented case shows the importance of complement deficiency

diagnosis in patient who presents recurrent or severe meningococcal meningitis as well as in any relatives. The treatment of meningococemia in patients with complement system deficiency is based on the use of antibiotic therapy associated with the complement reposition by fresh frozen plasma administration.

**Key words:** Complement C/deficiency; Complement system proteins; Meningococcal meningitis; Meningococcal infections

## Introdução

O sistema complemento é um conjunto de pelo menos 30 proteínas plasmáticas e de superfície, que podem fazer parte da defesa imunológica, induzindo a resposta inflamatória. Este sistema pertence à imunidade inata do organismo podendo participar da resposta adaptativa da defesa imunológica<sup>(1)</sup>.

Inicialmente foram descritos os componentes do complemento e, posteriormente, a sequência da cascata. Assim, a ativação do sistema complemento não corresponde à sequência numérica. O componente inicial C1q une-se a imunoglobulinas, em especial IgM, IgG1 e IgG3, iniciando a via clássica do complemento. O componente C1q, tornando-se ativado, promove a ativação de C1r e C1s. O complexo formado, C1qr, ativa o componente C4, o qual ativa o próximo componente da cascata: C2. O complexo C1qr4b2a cinde C3, componente central do sistema. Na presença de C3 ativado a cascata continua com a ativação sequencial de C5, C6, C7, C8 e C9. Os componentes terminais, C5b6789, constituem o complexo de ataque à membrana (MAC) e promovem a principal função do complemento: lise de células e de microrganismos<sup>(1)</sup>.

Os componentes C3a e C5a do complemento também participam do processo inflamatório recrutando mais células, em especial neutrófilos para o local onde se encontra a substância estranha<sup>(1)</sup>. Estas proteínas, em especial o C5a, têm potente atividade quimiotática para fagócitos, através de sua interação com receptores de membrana específicos<sup>(2)</sup>. Os componentes C3b e

1. Acadêmico do 4º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2. Médica Assistente do Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

3. Professora Instrutora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas

4. Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas / Irmandade da Santa Casa de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Pediatria e Puericultura. Setor de Alergia e Imunodeficiências

**Endereço para correspondência:** Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas. Rua Cesário Mota Jr. 112, Vila Buarque - 01221-020 - São Paulo – SP - Brasil. Fone: +55 11 21767311. E-mail: imunosantacasa@yahoo.com.br

C5b são opsoninas, revestindo bactérias e facilitando a fagocitose, fenômeno conhecido como opsonização.

Em todas estas vias, o componente C5a tem papel crucial no início e na manutenção da resposta inflamatória, levando a liberação de citocinas, além de C5 participar como integrante do MAC<sup>(2)</sup>.

As deficiências das proteínas do complemento são raras, podendo ser genéticas ou adquiridas. Acredita-se que tais deficiências ocorram com maior incidência, mas deixam de ser diagnosticadas, apesar da importância clínica e prognóstica para o paciente<sup>(3,4)</sup>.

Até o momento, existem apenas 38 casos relatados na literatura de deficiência do componente C5 do complemento. Esta é a primeira família brasileira descrita com deficiência de C5.

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de deficiência de um dos componentes do sistema complemento, tentando mostrar a importância de tal diagnóstico.

## Relato do caso

Paciente de seis anos de idade, gênero masculino, natural e procedente de Poá, São Paulo, Brasil. Até os seis anos não apresentava história de infecções prévias.

A irmã havia procurado o Setor de Alergia e Imunodeficiências do Depto de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, com história de duas meningites meningocócicas prévias, aos dois e aos nove anos de idade. Foram meningites graves, com necessidade de internação prolongada em terapia intensiva. Na primeira, houve perda do hálux direito e, após a segunda, apresentou queloides em face e corpo, locais atingidos por infecção meningocócica na pele. Foi feita investigação para imunodeficiências nessa paciente, mostrando que a mesma era portadora de deficiência do sistema complemento.

Sendo a deficiência do complemento muitas vezes genética, após o diagnóstico foi realizada investigação laboratorial dos familiares.

Para o paciente do presente relato foram investigados: imunoglobulinas séricas por nefelometria; o componente total (CH50) por percentagem de lise de eritrócitos; componentes C3, C4 e C5 por imunodifusão radial. Os resultados destes exames e os valores de normalidade para a faixa etária encontram-se na Tabela 1.

A família foi informada e esclarecida sobre a deficiência de complemento nos dois filhos, e orientada a procurar serviço médico caso os filhos apresentassem sinais ou sintomas de infecção. Foi ainda fornecida carta explicativa sobre a deficiência e a conduta necessária frente a processos infecciosos e orientada a fazer aconselhamento genético.

Após algum tempo, o paciente do relato apresen-

tou febre, vômitos e petéquias pelo corpo. Procurou pronto atendimento, sendo internado e acompanhado pela equipe. Os exames iniciais mostraram: Hb 10,6g/dL; Ht 32,7%; leucograma 33.900 cél/mm<sup>3</sup>, sendo 4% metamielócitos, 51% bastonetes, 41% segmentados, 3% linfócitos e 1% monócitos; plaquetas 189.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. O exame de líquor apresentava 25 células/mm<sup>3</sup>, sendo 8% linfócitos, 2% monócitos, 90% neutrófilos, 73mg/dL de glicose, 20mg/dL de proteínas (nl>40mg/dL para glicorraquia e <100mg/dL para proteínas), sendo identificada *Neisseria meningitidis*. Foram realizadas medidas de suporte clínico, com administração de ceftriaxone e administração única de plasma fresco em dose habitual. O paciente apresentou boa evolução, com regressão do quadro infeccioso, sem sequelas.

Tabela 1

Valores séricos das imunoglobulinas M, A e G, do complemento total CH50, dos componentes C3, C4 e C5 do sistema complemento observados na criança do presente relato.

	Paciente	Valores de referência
IgM	168,3 mg/dL	49 a 218 mg/dL
IgA	135,3 mg/dL	47 a 267 mg/dL
IgG	787,8 mg/dL	665 a 1465 mg/dL
CH50	100 U/mL	130 a 330 U/mL
C3	116,5 mg/dL	77 a 139 mg/dL
C4	27,0 mg/dL	10,1 a 30,9 mg/dL
C5	< 3,1 mg/dL	7,4 a 11,7 mg/dL

## Discussão

A pesquisa de imunodeficiência foi feita tendo em vista o caráter familiar das deficiências primárias, diagnosticada na irmã do paciente. Inicialmente, assim como na irmã, foram quantificadas as imunoglobulinas, uma vez que a deficiência de anticorpos é a mais frequente das imunodeficiências primárias. As dosagens de imunoglobulinas séricas IgA, IgG e IgM apresentaram-se normais, afastando tais deficiências.

A defesa contra bactérias *Neisseria meningitidis* inicia-se pela resposta inata com a ativação do sistema complemento, que promove a opsonização e lise destas bactérias. Na deficiência do complemento, tal defesa está prejudicada e o paciente fica mais suscetível a infecções meningocócicas<sup>(1,3)</sup>. Assim, no presente caso, foi quantificado o complemento total, através de CH50,

Os componentes C3 e C4 mostraram valores normais para o paciente. Tais componentes existem em maiores quantidades no plasma e são de padronização mais comum, motivos pelos quais são os mais frequentemente quantificados.

A diminuição repetida do complemento total, a normalidade dos componentes C3, C4 e a observação da sequência da cascata do complemento, levou-nos a pensar em uma diminuição dos componentes que seguem C3 na cascata: deficiência dos componentes terminais C5, C6, C7, C8 ou C9. A pesquisa foi então dirigida para o componente C5, por ser frequente sua deficiência associada à infecção meningocócica.

Infecções de repetição por *Neisseria meningitidis*, na maioria das vezes, levam à suspeita de imunodeficiências congênitas do sistema complemento<sup>(5,6,7)</sup>. A associação entre infecção meningocócica e deficiência dos componentes terminais do complemento é alta, podendo chegar até a 66%<sup>(8)</sup>.

Realmente o componente C5 mostrou-se diminuído nos dois exames realizados do presente relato. Tendo em vista o quadro clínico-laboratorial do paciente e a história familiar de deficiência do complemento foi feito o diagnóstico de deficiência primária de C5.

A deficiência do componente C5 do complemento é pouco descrita na literatura. Em 1981, Peter et al. descreveram a deficiência em uma família em que dois membros apresentaram meningite meningocócica, um meningococemia de repetição e outro, artrite gonocócica<sup>(9)</sup>. Nielsen et Koch. relataram a deficiência em dois irmãos com meningite meningocócica<sup>(10)</sup>. Rosen et al. relataram deficiência de C5 associada à meningite meningocócica grave em adulto, o qual já havia apresentado a mesma doença na infância<sup>(11)</sup>. Ducret et al., em 1988, referiram hereditariedade de deficiência de C5 em pacientes com infecções por *Neisseria*<sup>(12)</sup>. Senal et al. observaram deficiência de C5 em uma família em que duas crianças apresentaram meningites e meningococemias de repetição, duas crianças com otites e infecções respiratórias de repetição e um criança saudável<sup>(13)</sup>. Bols et al. relataram repetidas infecções por *Neisseria* em um paciente deficiência de C5<sup>(14)</sup>. Em 1995, Wang et al. referiram diferentes mutações genéticas da deficiência de C5 em famílias de diferentes regiões geográficas<sup>(15)</sup>. Delgado-Servino et al. descreveram uma família espanhola em que seis membros apresentaram deficiência de C5 associada a meningococemias, meningites e pneumonias graves de repetição<sup>(5)</sup>. Desta forma, o quadro clínico de meningite meningocócica e laboratorial de deficiência de C5 do presente relato podem ser comparados com os casos previamente descritos na literatura.

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 fagossomos. Pesquisadores observaram que macrófagos C5-/- possuíam C5a-R íntegros e funcionantes, porém incapazes de fosforilar

certas isoformas de PKC, levando à reduzida síntese de ROS; conseqüentemente, os macrófagos tornam-se ineficazes em lisar as bactérias fagocitadas<sup>(16)</sup>.

A *Neisseria meningitidis* é uma bactéria encapsulada gram-negativa, que necessita ser revestida por complemento para ser fagocitada. Entretanto, a principal defesa é extracelular, através de lise pelos componentes terminais do complemento. Na ausência destes componentes, como na deficiência de C5, não há formação do MAC, acarretando uma maior susceptibilidade à *Neisseria meningitidis* e à *Neisseria gonorrhoea*.

Macrófagos de indivíduos que apresentam deficiência do componente C5 do sistema complemento são pouco eficazes também para combater o crescimento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis*, mostrando-se apenas bacteriostáticos quando tratados com interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e bactericidas quando tratados com IFN- $\gamma$  adicionado ao componente C5a. A redução de função desses macrófagos está relacionada à menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e deficiente ativação de NADPH oxidase, havendo pouca geração de íon superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e de outros subprodutos bactericidas quando estas células são ativadas por C5a<sup>(16)</sup>. O maior crescimento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* nos macrófagos de pacientes com deficiência de C5 também mostrou-se associado à baixa liberação de citocinas (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e de quimiocinas (MIP-2 e MIP-1 $\alpha$ ), o que levaria à maior dificuldade da formação de granulomas, favorecendo a disseminação da doença<sup>(16)</sup>.

A deficiência de C5 também pode gerar alterações no hospedeiro de resposta à infecção por *Candida albicans*: redução do recrutamento de macrófagos e aumento da infiltração por células inflamatórias levam a uma resposta incontrolável do tipo alérgica. As causas dessa desordem ainda não estão completamente elucidadas, mas, acredita-se em uma resposta intrínseca tissular levando à exacerbada liberação de citocinas e de quimiocinas<sup>(2)</sup>.

Na ocasião em que o paciente do presente relato apresentou meningite bacteriana, por ter o diagnóstico prévio da deficiência de C5, além da antibioticoterapia, já recebeu infusão de plasma fresco congelado. O plasma contém os componentes do sistema complemento, tentando-se assim fornecer o componente C5.

A abordagem terapêutica adequada para a deficiência dos componentes terminais do complemento é a administração endovenosa de plasma contendo C5, pois a aplicação de C5 exógeno permite a formação do MAC de forma eficiente<sup>(17)</sup>. A necessidade do plasma ser fresco congelado baseia-se no fato dos componentes do complemento serem termolábeis, sendo consumidos à temperatura ambiente ou com o passar do tempo<sup>(1)</sup>.

## Conclusão

O presente estudo relata um caso de deficiência do componente C5 do complemento associado à meningite meningocócica. É importante salientar que a hipótese diagnóstica da deficiência do sistema complemento deve ser feita diante de pacientes com infecções meningocócicas graves ou de repetição. É necessária ainda a lembrança de que, pacientes com deficiência do complemento associada à infecção por *Neisseria meningitidis*, além da antibioticoterapia, necessitam da reposição do componente do complemento, o que pode ser feito através da administração de plasma fresco congelado.

## Referências bibliográficas

1. Forte WCN. Sistema complemento. In: Forte WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p.47-58.
2. Mullick A, Leon Z, Min-Oo G, Berghout J, Lo R, Daniels E, et al. Cardiac failure in C5-deficient A/J mice after *Candida albicans* infection. *Infect Immun*. 2006; 74:4439-51.
3. Lima filho AB, Silva AMR, Moura P, Sarinho ESC. Avaliação do complemento na doença meningocócica. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011; 34:3-6.
4. Zerzri Y, Kallel-Sallem M, Abdelmalek R, Laadhar L, Bem Chaabane T, Makni S. Deficit héréditaire en protéine C5 du complément: étude de 3 cas tunisiens de l'adulte et revue de la littérature. *Tunis Med*. 2010; 88:269-76.
5. 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.
6. Hellerud BC, Aase A, Herstad TK, Naess LM, Kristiansen LH, Troseid AM, et al. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect Immun*. 2010; 78:802-9.
7. Hoare S, El Shazali O, Clark JE, Fay A, Cant AJ. Investigation for complement deficiency following meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 2002; 86:215-7.
8. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47:41-51.
9. Peter G, Weigert MB, Bissel AR, Gold R, Kreutzer D, McLean RH. Meningococcal meningitis in familial deficiency of the fifth component of complement. *Pediatrics*. 1981; 67:882-6.
10. Nielsen HE, Koch C. Meningococcal disease in congenital absence of the fifth component of complement. *Scand J Infect Dis*. 1987; 19:635-9.
11. Rosen MS, Lorber B, Myers AR. Chronic meningococcal meningitis. An association with C5 deficiency. *Arch Intern Med*. 1988; 148:1441-2.
12. Ducret F, Decoux M, Pointet P, Lambert C, Groperrin E, Sédaillan A. Déficit héréditaire en C5 et méningite récidivante à *Neisseria meningitidis*... *Rev Med Interne*. 1988; 9:534-7.
13. Sanal O, Loos M, Ersoy F, Kanra G, Seçmeer G, Tezcan I. Complement component deficiencies and infection: C5, C8 and C3 deficiencies in three families. *Eur J Pediatr*. 1992; 151:676-9.
14. Bols A, Janssens J, Peetermans W, Stevens E, Bobbaers H. Recurrent meningococcal infections in a patient with congenital C5 deficiency. *Acta Clin Belg*. 1993; 48:42-7.
15. Wang X, Fleischer DT, Whitehead WT, Haviland DL, Rosenfeld SI, Leddy JP, et al. Inherited human complement C5 deficiency. Nonsense mutations in exons 1 (Gln1 to Stop) and 36 (Arg1458 to Stop) and compound heterozygosity in three African-American families. *J Immunol*. 1995; 154:5464-71.
16. Daniel DS, Dai G, Singh CR, Lindsey DR, Smith AK, Dhandayut-hapani 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; 177:4688-98.
17. Ceccon MEJR, Leite KSF, Diniz EMA, Krebs VLJ, Feferbaun R, Vaz FAC. Deficiência do complemento (CH50) e sepsis no recém-nascido. *Pediatrics*. (São Paulo). 2001; 23:83-7.

Data de recebimento: 16/04/2012

Data de aprovação: 29/05/2012