

Deficiencia congénita de complemento: C3 y C4. Comunicación de un caso clínico

ALEXIS STRICKLER P.*, M. INÉS LAGOS K.* y BENITO GONZÁLEZ M.**

Congenital deficiency of the C3 and C4 fractions of complement. A clinical report

Congenital deficiency of C3 fraction of the complement is a very rare condition. Clinically it is expressed as a deficiency of the humoral immunity. We report a case of C3 and C4 deficiency in a 1 year old infant girl. Her parents have a high consanguinity. She presented an acute meningoencephalitis of unknown etiology, and she evolved with severe neurological damage, and recurrent respiratory and urinary bacterial infections, sepsis and osteomyelitis, with partial response to antimicrobials. The tests to investigate humoral and cellular immune response (lymphocyte subpopulations, serum immunoglobulins and subtypes of IgG) were normal. The patient had a deficit of C3 and C4, mainly C3, with absence of CH50. Both of her parents had C3 and C4 about 50% of normal values, and CH50 slightly under the normal values.

Key words: Complement, C3 and C4 fractions, congenital deficiency.

Resumen

La deficiencia congénita del 3^{er} constituyente del Complemento (C3) es extremadamente rara, y se expresa clínicamente como un defecto de la inmunidad humoral. Se comunica un caso de deficiencia C3 y C4 en un lactante de sexo femenino de 1 año de edad, hijo de padres consanguíneos, que presentó un cuadro de meningoencefalitis aguda de etiología no precisada, con secuela neurológica severa e infecciones bacterianas recurrentes, respiratorias y urinarias, septicemia y osteomyelitis, con respuesta parcial a antimicrobianos. El estudio de inmunidad humoral y celular (subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas séricas y subclases de IgG) fue normal, demostrándose déficit de C3 y C4 con CH50 ausente en la niña y cifras bajas de C3 y C4, cercanas al 50% del valor normal en ambos padres.

Palabras clave: Deficiencia congénita, complemento, C3 y C4.

Caso Clínico

Lactante de un año de edad, (fecha nacimiento 11/03/2004) sexo femenino, 2ª hija de padres jóvenes, primos hermanos (padre 31 años, madre 24 años, 1 hermana de 6 años sana), residencia rural (Isla Marimelli - Sotomó, X región - Chile), consanguinidad alta, (ambos abuelos hermanos y ambas abuelas hermanas de madre) (Figura 1).

El embarazo cursó con hipertensión arterial. Nació por cesárea a las 40 semanas. Líquido amniótico claro. RNT 40 semanas, 3.040 g/50

cm/34,5 cm, asfisia severa recuperada (Apgar 3-8, pH 7,08, BE -18 mEq/l, CK 2.683), 4 días de hospitalización en Unidad Neonatal y alta sin complicaciones.

Es hospitalizada por 2 días a los 2 meses por Influenza A.

Desarrollo psicomotor normal hasta los 8 meses edad.

A los 8 meses (21/11/2004) ingresa por cuadro de 5 días de fiebre, coriza, conjuntivitis, rechazo alimentario y náuseas. Un día antes de su ingreso presentó polipnea, respiración estertorosa y paresia braquio-cubital derecha.

* Servicio de Pediatría, Hospital Base de Puerto Montt.

** Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

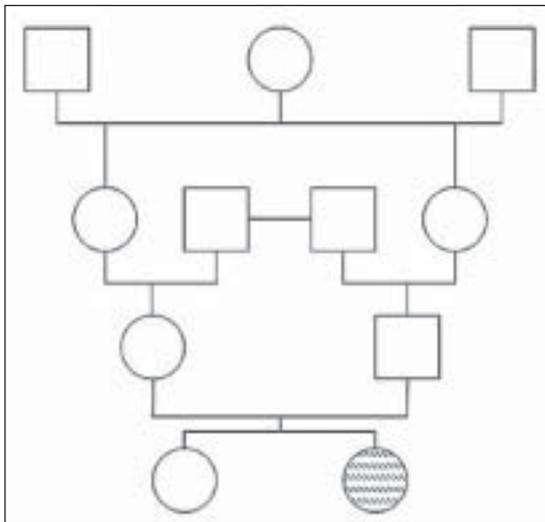


Figura 1. Pedigree de la paciente estudiada.

Al examen físico febril (38,6 °C), signos meníngeos positivos, desviación de la mirada a izquierda e hipertonía.

La exploración de laboratorio inicial sugirió meningoencefalitis viral e infección urinaria por *E. coli* (Tabla 1).

Se trató con Aciclovir 180 mg cada 8 h ev por 9 días, anticonvulsivantes a permanencia y Cefuroximo ev (100 mg/kg) por 10 días.

Evolucionó febril, con hipertonía y compromiso de conciencia.

Se repitió la punción lumbar (3/12/2004) = (260 leucocitos/mm³ 25% PMN - 75% M, glu-

cosa 58 mg/dl, proteínas 1,5 g/L, cultivo negativo) que se interpreta como meningitis bacteriana parcialmente tratada, por lo que recibe Ceftriaxona 100 mg/kg/día fraccionado c/12 h durante 10 días.

Evolucionó hacia la mejoría, cediendo la fiebre y el compromiso neurológico. Alta el 13 de diciembre de 2004, sin fiebre, sonríe, se sienta y se pone de pie con apoyo.

Reingresó a las 48 h por distonía facial y de extremidades superiores, incapacidad de recibir alimentos por vía oral, febril (39 °C) y sin conexión con el medio.

Su cuadro clínico se interpretó como vasculitis postinfecciosa, recibiendo metilprednisolona ev 30 mg/kg/día por 6 días.

Evolucionó con fiebre persistente (hasta 40 °C), con movimientos coreicos iterativos e hipersecreción bronquial, presentando en dos oportunidades un cuadro de apnea y desaturación de O₂ que motivaron el uso de ventilación mecánica por 24 h.

Exámenes microbiológicos, hematológicos e imagenológicos revelan infecciones bacterianas sucesivas, en tratamiento (Tablas 2, 3, 4 y 5) por lo que se plantea el diagnóstico de inmunodeficiencia congénita, constatándose deficiencia de C3, C4 y ausencia de CH50 en la paciente y valores bajos en ambos padres (Tablas 6 y 7).

Su último cuadro infeccioso bacteriano correspondió a septicemia por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente, con osteomielitis de tibia izquierda (Tabla 8).

Tabla 1. Exámenes al ingreso 21/11/2004

Citoquímico LCR	: 105 leucocitos (95% mononucleares), proteínas 0,32 mg/dl, glucosa 74 mg/dl
Gram y cultivo LCR	: Negativos
PCR	: Herpes simples I y II negativo
TAC cerebral	: Ligera dilatación de ventrículos laterales e hiperemia parietal
Hemograma	: Hto 31% Hb 10,1 g/dl GB 20.700/mm ³ 73% granulocitos
Proteína C reactiva	: 1,7 mg/dl
Hemocultivo	: Negativo
IFI viral	: Negativo
Urocultivo	: <i>E. coli</i> más de 100.000 col/ml
Ecografía renal	: Normal
Examen oftalmológico	: Normal

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

El 16 de Marzo se administró inmunoglobulina 4 g ev y 300.000 U de penicilina benzatina, manteniendo cotrimoxazol 30 mg cada 12 h oral y rifampicina 125 mg cada 12 h oral con los

que se da de alta afebril, con secuela neurológica severa (corea persistente, desconexión con el medio, alimentación por sonda nasogástrica e hipertonia).

Tabla 2. Resultados de los exámenes microbiológicos

Fecha	Cultivo y gram LCR	Hemocultivo	Cultivo de secreción traqueal	Urocultivo	PCR herpes simple I y II	IFI viral
21/11/04	(-)	(-)	(-)	<i>E. coli</i> > 100.000	(-)	(-)
03/12/04	(-)	(-)		(-)		
15/12/04	(-)	(-)		<i>Enterococo faecium</i> > 100.000		
02/01/05	(-)	(-)	<i>Flora saprofita</i>	(-)		
14/01/05	(-)	<i>S. coagulasa</i> (-)	<i>E. coli</i> R			
29/01/05		<i>S. aureus</i> MR	<i>M. catarrhalis</i> C			
15/02/05		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
21/02/05	(-)	<i>S. aureus</i> MR	<i>S. aureus</i> MR	(-)		(-)

Tabla 3. Evolución del hemograma, PCR y VHS

Fecha	Hematocrito %	Hb (g/dl)	Leucocitos/mm ³	Granulocitos %	PCR mg/dl	VHS mm/h
02/11/04	31,1	10,00	20.700	74	1,70	
03/12/04	27,4	9,10	18.800	53	< 0,1	9
15/12/04	31,8	10,30	9.060	33		
27/12/04	30,6	10,00	24.500	82		
10/01/05	30,1		32.000	71	9,10	10
09/02/05	32,0	9,00	20.500	68	1,80	
15/02/05	32,0		29.700	70	2,00	
21/02/05	27,1	8,37	47.000	82	52,80	120

Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VHS: velocidad de hemosedimentación.

Tabla 4. Evolución del estudio de la paciente por imagenología y EEG

21/11/04	<ul style="list-style-type: none"> TAC cerebral ligera: dilatación ventrículos laterales e hiperemia parietal Ecografía renal normal
03/12/04	<ul style="list-style-type: none"> TAC cerebral moderada dilatación ventrículos laterales-dilatación cuerno temporal izquierdo TAC cavidades paranasales. Sinusitis etmoidal
15/12/04	<ul style="list-style-type: none"> TAC cerebral aumento lesiones ex-vacuo zona temporal izquierda-poroencefalia EEG: compromiso encefalopático difuso
23/12/04	<ul style="list-style-type: none"> Resonancia magnética cerebral con contraste: quiste poroencefálico hacia medial, dilatación astas temporales a izquierda y cambios isquémicos periventriculares
02/01/05	<ul style="list-style-type: none"> TAC cerebral sin colecciones, mayor lesión isquémica
20/01/05	<ul style="list-style-type: none"> Rx tórax PA y L: condensación retrocardíaca
15/02/05	<ul style="list-style-type: none"> Rx tórax PA y L: condensación LSD y LSI
23/02/05	<ul style="list-style-type: none"> Rx rodilla y tibia izquierda: osteomielitis metáfisis proximal

TAC: tomografía axial computarizada; LS: lóbulo superior; D: derecho; I: izquierdo.

Tabla 5. Tratamientos antimicrobianos

Fecha	Tratamiento	
21/11/04	Aciclovir 180 mg c/8 h ev x 9 días	al 29/11/2004
24/11/04	Cefuroximo 300 mg c/8 h ev	al 01/12/2004
03/12/04	Ceftriaxona 500 mg c/12 h ev	al 13/12/2004
17/12/04	Metilprednisolona 30 mg/kg/día por 6 días	al 22/12/2004
21/12/04	Cefuroximo 300 mg c/8 h ev	al 24/12/2004
27/12/04	Vancomicina 140 mg c/8 h ev	al 10/01/2005
02/01/05	Ceftriaxona 1 g/d ev + Vancomicina 140 mg c/8 h ev	al 11/01/2005
13/01/05	Cefepime 130 mg c/8 h ev	al 24/01/2005
18/01/05	Se agrega Vancomicina 100 mg c/6 h ev	al 24/01/2005
01/02/05	Vancomicina 100 mg cada 6 h ev + Ampicilina sulbactam 300 mg c/8 h ev	al 16/02/2005
16/02/05	Ciprofloxacino 50 mg c/12 h ev + Amikacina 100 mg c/12 h ev	al 23/02/2005
23/02/05	Vancomicina 100 mg c/6 h ev + RMP 125 mg c/12 h oral + Amikacina 150 mg c/24 h ev + Cefotaxima 500 mg c/8 h ev	al 28/02/2005
28/02/05	Vancomicina 100 mg c/6 h ev + RMP 125 mg c/12 h oral + Amikacina 150 mg c/24 h ev	al 09/03/2005
09/03/05	RMP 125 mg c/12 h oral Cotrimoxazol 30 mg c/12 h oral	(Plan 6 meses)
15/03/05	PNC Benzatina 300.000 unidades intramuscular x 1 vez	

RPM: Rifampicina; PNC: penicilina.

Discusión

La incidencia de las inmunodeficiencias primarias o congénitas es de aproximadamente 1 x 10.000 RN vivos, excluida la deficiencia selectiva asintomática de IgA¹.

En forma general se clasifican en *deficiencia de células T* (inmunodeficiencia celular), *deficiencia de células B* (inmunodeficiencia humoral), *deficiencia de fagocitos*, *deficiencia de complemento* y *misceláneas*².

El 2% de las inmunodeficiencias primarias (IDP), corresponde a deficiencia de complemento³. Se estima que la prevalencia de la deficiencia completa de un factor de complemento heredada, es de 0,03% de la población general, excluyendo la deficiencia de MBL (mannan-binding lectina), que podría estar presente en la forma homocigota hasta en un 3% de la población.

El sistema de *Complemento* es un importante mecanismo de defensa innata, interactúa con anticuerpos y es un importante mediador humoral de inflamación.

Actualmente se define como un sistema multimolecular compuesto por más de 20 proteínas, 7 séricas, 5 reguladoras de membrana, una proteína reguladora sérica, y 8 receptores de mem-

brana celular que se unen a los fragmentos de *Complemento*^{3,4} (Tabla 9).

Actúa como una reacción enzimática en cascada, en que la proteólisis limitada de un componente, activa al siguiente, produciendo un fenómeno de amplificación⁴.

El sistema se induce a través de 3 vías: clásica, alternativa y de lectina, en forma diferente y convergen a nivel de C3, el cual activa el extremo final de la cascada, promoviendo la inflamación, eliminación de patógenos y facilitando la respuesta inmune⁵ (Figura 2).

La mayoría de los componentes del complemento se heredan en un modelo autosómico codominante⁵. El gen para el C3 se ha localizado en el cromosoma 19⁶. Los defectos de genes varían desde cambios en un solo nucleótido que podría producir una proteína disfuncional, hasta la delección completa, en que no se produce proteína⁵.

Los padres de los pacientes con deficiencia completa de un componente del *Complemento*, generalmente tienen concentraciones de ese componente inferiores al promedio del rango normal⁵, como se evidenció en el caso presentado, lo que indica una condición de heterocigoto.

Se han descrito deficiencias completas de la

Tabla 6. Resultados y valores de referencia de los exámenes inmunológicos*

	Resultado	Valores de referencia	
VIH	negativo		
C3 (mg/dl)	49,7	86,0 - 206	
C4 (mg/dl)	< 5,8	8,00 - 55,0	
Inmunoglobulinas séricas (mg/dl)			
IgG	1.280	58 - 1.850	A
		800 - 2.040	N
		295 - 1.520	G
IgA	76,9	47,0 - 520	A
		47,0 - 255	N
		10,0 - 114	G
IgM	181,2	50,0 - 236	A
		48,0 - 233	N
		31,0 - 211	G
Subclases IgG 03/03/2005 (mg/dl)			
IgG1	1.082	286 - 680	
IgG2	498	30 - 87	
IgG3	272	13 - 82	
IgG4	70	1 - 65	
Subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo**			
Examen	Unidad de medida	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	g/dl	10,5	10,5 - 13,5
Hematocrito	%	32,8	33,0 - 3,90
Leucocitos	x 10 ³ /mm ³	25,3	6,0 - 17,5
Plaquetas	x 10 ³ /mm ³	864	140 - 400
Linfocitos (Linfo)	%	24,9	20 - 70,0
Recuento absoluto/mm³			
Linfo T totales	CD3	4.359	1.600 - 6.700
Linfo T "Helper"	CD4	2.469	1.000- 4.600
Linfo T supresores	CD8	1.801	400- 2.100
Linfo B	CD19	1.228	600- 2.100
Células "Natural Killer"	CD56	409,5	200- 1.200
Porcentaje sobre linfocitos totales			
Linfo T totales	CD3	69,2	54 - 76
Linfo T "Helper"	CD4	39,2	31 - 54
Linfo T supresores	CD8	28,6	12 - 28
Linfo B	CD19	19,5	15 - 39
Células "Natural Killer".	CD56	6,5	3 - 17

*Fecha: 21/02/2005; **Exámenes realizados 3/03/2005 en Hospital Clínico Universidad Católica.

Tabla 7. Niveles de complemento en paciente y padres

	Fracción	Resultado	Rango
Paciente	C3c	35,2 mg/dl	86 - 206 mg/dl
	C4	7,5 mg/dl	8 - 55 mg/dl
	CH50	0 UH	117 - 201 UH
Padre	C3c	135,2 mg/dl	86 - 206 mg/dl
	C4	35,2 mg/dl	8 - 55 mg/dl
	CH50	96 UH	117 - 201 UH
Madre	C3c	124,2 mg/dl	86 - 206 mg/dl
	C4	20,7 mg/dl	8 - 55 mg/dl
	CH50	83 UH	117 - 201 UH

Examen realizado en ISP 03/03/2005

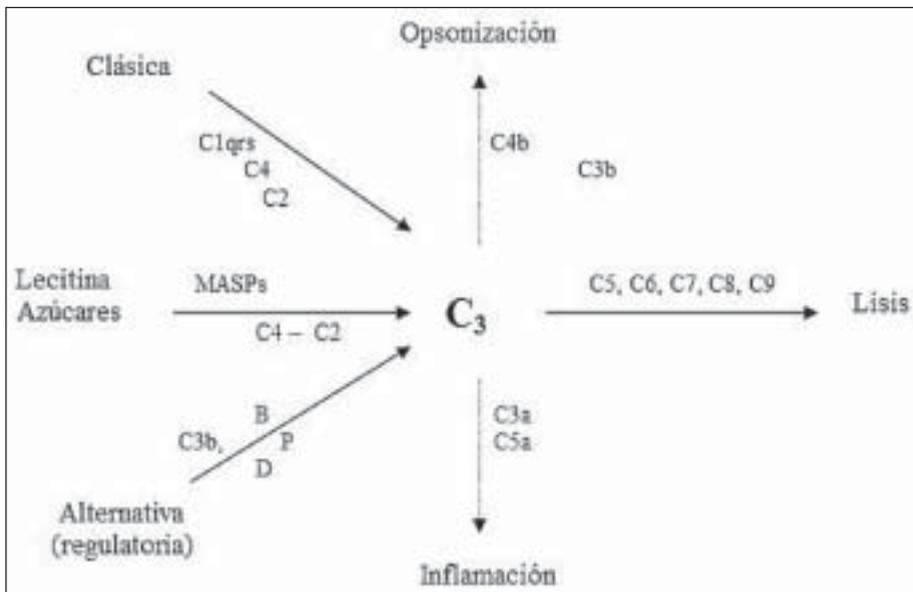


Figura 1. Sistema del complemento (ver texto).

Tabla 8. Estudio microbiológico de sepsis y osteomielitis por *Staphylococcus aureus**

Hemocultivo	<i>S. aureus</i> meticilinoresistente (MR)
Cultivo secreción traqueal	<i>S. aureus</i> MR
Cultivo tejido óseo	<i>S. aureus</i> MR
Biopsia ósea	Infiltración leucocitaria medular compatible con osteomielitis
Cultivo líquido articular	Negativo
Citoquímico líquido articular	30.000 leucocitos, PMN 54%, proteínas 20 g/L

*Fecha: 23/02/2005

mayoría de los componentes conocidos de *Complemento*⁷.

La deficiencia hereditaria de C3 es raramente encontrada en humanos (aproximadamente 15 casos hasta 1990)⁶. La última publicación (2003) corresponde a un niño tunesino de 6 años⁸.

La deficiencia de C3, se transmite como un modelo autosómico recesivo³. C3 es la principal opsonina y la molécula central más importante del sistema del *Complemento*. Es activada tanto por la vía clásica como de lectina y por la vía alternativa, y a su vez los productos de su activación median la opsonización, actividad anafiláctica y la activación de los compuestos efectores finales del *Complemento*. El déficit de C3 se manifiesta por infecciones piogénicas severas, causadas principalmente por organismos capsulados, que comienzan poco después del nacimiento, con una presentación clínica y una evolución similar a la observada en hipogamaglo-

bulinemia^{5,6}, hechos que caracterizaron la evolución clínica de la paciente presentada. De todos los pacientes notificados 79% tiene al menos un episodio de infección bacteriana, especialmente sinopulmonar, bacteremia o meningitis⁶.

Desde el punto de vista de laboratorio puede distinguirse la deficiencia hereditaria de la adquirida, por el nivel de CH50, historia familiar y nivel de factor de complemento⁵, lo que también es coherente con los resultados encontrados en este caso (Tabla 10).

La presencia de infecciones bacterianas severas recurrentes -incluso durante el tratamiento antibiótico-, con clínica de fiebre en aguja, leucocitosis elevada, desviación a izquierda y etiología confirmada desde el punto de vista microbiológico, hizo sospechar la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria de tipo humoral, lo que se descartó por el recuento normal de linfocitos e inmunoglobulinas normales. Los antece-

Tabla 9. Constituyentes del sistema de complemento

Componentes séricos
Vía clásica
C1q
C1r
C1s
C4
C2
C3
Vía alternativa
Factor B
Factor D
Complejo de ataque de membrana
C5
C6
C7
C8
C9
Proteínas de control, intensificadores
Properdina
Proteínas de control, regulación negativa
Inhibidor de C1 (C1 INH)
Proteína fijadora de C4 (C4 bp)
Factor H
Factor I
Proteína 5 (vitronectina)
Inactivador de anafilatoxina
Proteínas reguladoras de membrana
CR1
Cofactor proteico de membrana
Factor acelerador del deterioro (DAF)
Inhibidor de membranas de la lisis reactiva (CD59)
Proteína fijadora de C8 (C8bp)
Proteínas serosas reguladoras
Inactivador C5 a/IL-8
Receptores de membrana
CR1
CR2 (CD 21)
CR3
CR4
Receptor C4a/C3a
Receptor C5a
Receptores C1qR, g C1qR

CR = receptor del complemento

IL = interleucina

dentes familiares de alta consanguinidad, sumado a un nivel inicial bajo de C3 y C4, hicieron plantear el diagnóstico de deficiencia de complemento, la que se confirma con la ausencia de CH50 y con el estudio de ambos padres cuyos niveles aún estando dentro de valores normales límite, son bajos y concordantes con lo previamente descrito.

Tabla 10. Diagnóstico diferencial de la deficiencia de complemento adquirida versus congénita

Examen	Adquirida	Congénita
CH50	Bajo	Ausente
Niveles de función	Múltiples componentes	Un solo componente
Factores de complemento	Bajos	Bajo
Historia familiar	Ausente	Concordante

En las publicaciones a las que tuvimos acceso, no se encontró casos con deficiencia de factor C3 y C4 de complemento simultáneamente.

En Chile existen pocos casos comunicados al registro de inmunodeficiencia y según nuestra revisión bibliográfica este sería el primer caso publicado en nuestro país.

Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración de la Dra. Patricia Díaz A., ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, en la discusión y revisión de este artículo.

Bibliografía

- 1.- ITURRY, YAMAMOTO G R, PORTINHO C P. Sistema complemento: Ativacao, regulacao e deficiencias congénitas e adquiridas. Rev Assoc Med Bras 2001; 47: 41-51.
- 2.- <http://www.microbio.uab.edu/medmicro/Lectures/atkinson2.pdf> (Consultada 11/04/2006)
- 3.- <http://www.emedicine.com/med/topic1119.htm> (Consultada 11/04/2006)
- 4.- WEN L, ATKINSON J P. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. JACI 2004; 113: 585-93.
- 5.- BEHRMAN R. Disorders of the complement system. En: Nelson. Textbook of Pediatrics, Philadelphia 2000; 16: 628-34.
- 6.- <http://www-micro.msb.le.ac.uk/MBChB/Merralls/Deficiencies.html> (Consultada 11/04/2006)
- 7.- <http://www.jcaai.org/param/Immune/Comp.HTM> (Consultada 11/04/2006)
- 8.- SASSI F, BEJOUIM, AYED K. A congenital deficiency of the C3 fraction of complement. A familial study. Tunis Med 2003; 81: 354-8.