

BMJ Best Practice

Deficiências do complemento

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Visão geral	3
Resumo	3
Introdução	3
Fisiologia do complemento	4
Deficiências do complemento hereditárias	6
Epidemiologia	6
Quadro clínico	7
Testes diagnósticos	9
Tratamento	10
Recursos online	12
Referências	13
Imagens	16
Aviso legal	17

Resumo

As proteínas do complemento moderam as ações de anticorpos específicos, auxiliam no processamento e remoção de imunocomplexos e modificam as respostas de células T e B.

As deficiências do complemento podem ser hereditárias ou adquiridas como resultado de infecção (por exemplo, infecção meningocócica recorrente ou infecção gonocócica disseminada) ou em conjunto com doença reumatológica ou autoimune crônica (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou crioglobulinemia).

O diagnóstico baseia-se na história clínica e/ou familiar e nos achados hematológicos característicos; apenas alguns laboratórios especializados fornecem diagnósticos abrangentes.

Apresentações suspeitas incluem meningite meningocócica em indivíduos com idade superior a 5 anos, infecções bacterianas recorrentes, angioedema sem urticária, distúrbios inflamatórios do sistema renal e oftálmico e manifestações autoimunes.

Introdução

O complemento desempenha uma função importante direta na defesa contra hospedeiros microbianos. Ele complementa as ações de anticorpos específicos e auxilia no processamento e na remoção de imunocomplexos.[1] [2] [3] Também modifica as respostas das células T e B, empregando receptores específicos encontrados em várias células do sistema imunológico para modular a resposta imune adaptativa. O sistema complemento participa da hematopoiese, do metabolismo lipídico, da reprodução e da regeneração tecidual.[3] Devido ao seu poderoso potencial inflamatório, múltiplas proteínas reguladoras são necessárias para prevenir potenciais danos aos tecidos.

Quando hiperativo, o sistema complemento pode causar várias condições inflamatórias e de risco de vida, incluindo sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência de múltiplos órgãos após trauma grave, queimaduras ou infecções.[4] Está implicado em nefropatias graves, bem como em distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer, a síndrome de Guillain-Barré e a esclerose múltipla.

Estados patológicos ocorrem com deficiências em proteínas do complemento (que podem causar aumento do risco de infecções bacterianas invasivas e estar associadas a doença autoimune) ou defeitos de fatores que controlam, concentram e limitam a ativação do complemento.[5] [6] [7] [8] Deficiências do complemento podem ser hereditárias ou adquiridas (secundárias a um estado patológico consumidor do complemento).

Defeitos completos foram descritos para todas as proteínas do complemento, exceto carboxipeptidase N sérica. As deficiências secundárias resultam do consumo do complemento como resultado da inflamação, autoanticorpos (por exemplo, fator nefrítico C3 e autoanticorpos contra C1q, inibidor C1 [C1-INH-Abs] ou fator H), diminuição da síntese e/ou aumento do catabolismo ou síndromes de perda proteica.

A ativação excessiva do sistema complemento também foi reconhecida como um mecanismo efetor significativo da lesão de reperfusão. A disfunção orgânica pode ser causada pela resposta inflamatória induzida por superfícies artificiais na hemodiálise e nos circuitos extracorpóreos. Nesses casos, isso pode levar a neutropenia transitória, leucostase vascular pulmonar e, mais raramente, choque anafilático.

Estados de deficiência do complemento e infecções associadas

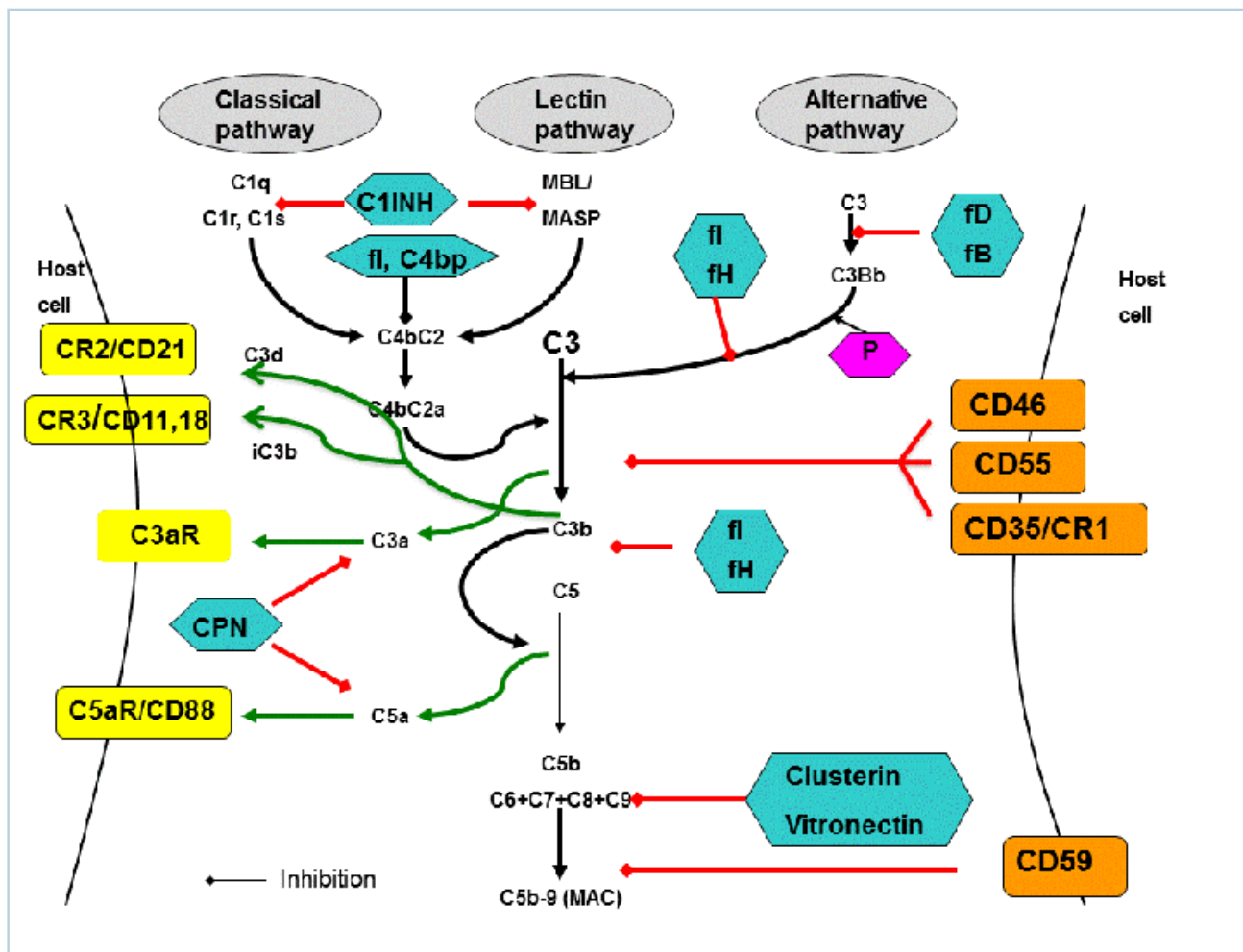
- Componentes

- ◇ C1q: semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) (>90%, na maioria das vezes clínica grave), infecções
- ◇ C1r/s (principalmente combinado): semelhante a LES, artrite reumatoide (AR), infecções
- ◇ C4 (C4A, C4B): semelhante a LES, infecções; homozigoto: clínica grave; heterozigoto: com frequência, clinicamente não evidente
- ◇ C2: semelhante a LES, AR, infecções (pneumonia), vasculite, com frequência, clinicamente não evidente

- ◊ C3: infecções piogênicas
- ◊ C5: meningite (Neisseria), LES
- ◊ C6: meningite (Neisseria), LES
- ◊ C7: meningite (Neisseria), LES
- ◊ C8 alfa-gama/C8 beta: meningite (Neisseria), LES
- ◊ C9: infecções por Neisseria (na maioria das vezes assintomáticas)
- ◊ Fator B: infecções por Neisseria
- ◊ Fator D: infecções por Neisseria
- ◊ MBL: infecções bacterianas (na maioria das vezes assintomática)
- ◊ Ficolina 3 (ficolina H): infecções respiratórias, enterocolite necrosante
- ◊ MASP-2: infecções respiratórias
- Reguladores
 - ◊ Inibidor C1: angioedema hereditário
 - ◊ Proteína de ligação ao C4
 - ◊ Properdina: meningite (Neisseria)
 - ◊ Fator H: infecções, síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)/glomerulopatia por C3 (C3G); SHUa, C3G/glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)
 - ◊ FHR1 (FHR3): SHUa, AR, LES, com frequência associados a autoanticorpos anti-fator H = SHU com deficiência de proteínas CFHR e autoanticorpos contra CFH positivos
 - ◊ Fator I: infecções (sepse, meningite, pneumonia), SHUa
 - ◊ CD46/MCP: SHUa
 - ◊ CD55/DAF: enteropatia grave; hemoglobinúria paroxística noturna (mutação somática do gene PIGA)
 - ◊ CD59: Sintomas parecidos com os da síndrome de Guillain-Barré, hemólise; hemoglobinúria paroxística noturna (mutação somática do gene PIGA).
- Receptores
 - ◊ CR3 (CD11b/CD18): deficiência de adesão leucocitária
 - ◊ CR4 (CD18/CD11c, LFA-1): deficiência de adesão leucocitária.

Fisiologia do complemento

As proteínas do complemento estão presentes no plasma sanguíneo de forma inativa. Existem mais de 50 proteínas do complemento, incluindo componentes individuais do sistema em cascata, fatores reguladores do complemento (muitos dos quais são restritos à superfície das células) e receptores.



Ativação e regulação da cascata do complemento. O complemento é ativado em três vias, (1) resultando na geração de vários peptídeos pró-inflamatórios (setas verdes) que se ligam a receptores específicos (amarelo) em várias células imunes, bem como (2) a montagem do complexo de ataque à membrana, C5b-9 (CAM). Em cada nível de reação da cascata o complemento é estritamente regulado por inibidores solúveis (turquesa) e associados à membrana (laranja).

De Michael Kirschfink DVM, PhD; usado com permissão

A maioria das proteínas do complemento é secretada pelo fígado e forma parte da resposta da fase aguda. Outros tecidos também são capazes de produzir proteínas do complemento, como as células gordurosas para o fator D (adipsina). Certos componentes do complemento são proteases, que, na ativação, clivam a próxima proteína do complemento na sequência em cascata. A sequência das etapas de amplificação mostra semelhanças com a cascata de coagulação do sangue.

A cascata do complemento pode ser ativada por 3 rotas principais: a via clássica (VC), a via alternativa (VA) e a via lectina (VL).^[1] A VC complementa (melhora) respostas a anticorpos específicos, enquanto a VA e a VL, como parte do sistema imunológico inato, são importantes na defesa independente do anticorpo contra a infecção bacteriana. A terminologia do sistema dos componentes do sistema complemento se baseia nas datas de descoberta, o que explica por que a cascata não está organizada em uma ordem numérica lógica. As proteínas do complemento e os reguladores da VA se chamam fatores (por exemplo, fator B, fator H).

A ativação da VC é iniciada primariamente por mecanismos derivados de anticorpo (imunoglobulina). As regiões terminais Fc (fragmento cristalizável) dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG; não imunoglobulina A [IgA]) normais ativam a VC quando os anticorpos ficam estruturalmente alterados (por exemplo, quando estão vinculados a um antígeno específico dentro de um imunocomplexo ou dentro de uma crioglobulina). A VC é ativada quando C1 se liga à região Fc via sua fração C1q.

Na ausência de anticorpos, bactérias ligadas à proteína C-reativa também podem se ligar ao C1q e ativar a VC. A VL é iniciada pela ligação das ficolinas e a lectina ligante de manose (MBL), bem como a opsonina

e um reagente de fase aguda com semelhanças estruturais com o C1q, aos resíduos de carboidrato nos patógenos e tecidos alterados. Similar ao complexo C1, a ligação da MBL ao carboidrato leva à ativação de serina proteases associadas à MBL (MSAPs) que, como os C1s, são capazes de clivar C4 e C2, conectando assim a VL à VC. Ao contrário da VC, a VA é ativada principalmente por mecanismos não anticorpo (não imunoglobulina). A hidrólise de baixo grau permanente da C3 ($C3[H_2O]$) leva - mediante a ligação do fator B e a subsequente clivagem pelo fator D - à geração de uma C3 convertase em fase fluida ($C3b[H_2O]Bb$), que é estabilizada pela properdina. Em estados saudáveis, essa atividade é autolimitada; no entanto, se a C3 recém-clivada se ligar aos patógenos ou ao tecido alterado, as respostas da VA são amplificadas. O potencial regulatório das células-alvo determina se a C3 convertase é formada na superfície, se ocorre opsonização e se a reação em cascata continua.

Assim que o complemento é ativado por qualquer uma das vias, complexos enzimáticos (C3 convertases) são gerados e clivam a C3 em 2 fragmentos (C3a e C3b). C3a é o menor fragmento. C3a é o menor fragmento e, assim como C5a, que é gerada posteriormente, é uma molécula de sinalização pró-inflamatória (anafilotoxina). Anafilatoxinas são quimioatraentes. Elas recrutam e ativam várias células inflamatórias, incluindo neutrófilos e mastócitos. Receptores para C3b e seu produto metabólico iC3b em células fagocíticas permitam a remoção dos alvos opsonizados. Imunocomplexos potencialmente patológicos (contendo anticorpo complexado com antígenos virais, bacterianos ou autoantígenos) ativam a VC e C3b, que as marca para a remoção da circulação pelos eritrócitos portadores de receptores de C3b e descarte pelas células fagocíticas no sistema reticuloendotelial. Após a ligação de C3b à C3 convertase, é gerada uma C5 convertase que cliva C5 em C5a e C5b. C5b juntamente com C6, C7, C8 e C9 geram o complexo de ataque a membrana lipofílica (CAM), C5b-9, causando a morte de célula-alvo por lise da membrana celular.

São necessárias várias proteínas regulatórias para garantir que potenciais danos teciduais mediados pelo complemento sejam evitados ou pelo menos limitados. Outros fatores envolvidos na regulação e inibição do sistema complemento são o fator H e o fator I, que regulam a VA, e o inibidor de C1 (C1-INH) e a proteína de ligação C4 (C4bp), que controla a VC e a VL.

C3 convertases são inerentemente instáveis, com meias-vidas curtas; isso ajuda a limitar e controlar a ativação do complemento. MCP/CD46 e DAF/CD55 controlam a ativação de C3 na superfície celular. A lise do complemento mediada por CAM é impedida por proteína solúvel (clusterina, vitronectina) e inibidora de CAM (CD59).

Deficiências do complemento hereditárias

Existem várias deficiências do complemento hereditárias:

- Via clássica: deficiência de C1q, C2, C4
- Via alternativa: deficiência de fator B, fator D
- Via lectina: deficiência de MBL, MASP2
- Deficiência de C3
- Deficiência de C5, C6, C7, C8 ou C9
- Reguladores: deficiência de inibidor de C1, fator H, fator I, properdina, CD46, CD55, CD59.

Epidemiologia

deficiências do complemento representam aproximadamente 5% de todas as imunodeficiências primárias,^[9] mas podem chegar a 10%.^[10] A deficiência do complemento hereditária tem sido calculada com uma prevalência de aproximadamente 0,03%, excluindo a deficiência de lectina ligante de manose (MBL), cuja ocorrência é estimada em aproximadamente 5% da população branca geral.^[10] As deficiências do complemento mais frequentes afetam C2 e MBL, que na maioria das vezes permanecem clinicamente silenciosas. A incidência de angioedema hereditário (edema de Quincke) com deficiência do inibidor C1 é estimada em 1:10,000 a 1:50,000.^[11] No entanto, as deficiências de proteínas envolvidas na regulação do complemento são muito mais comuns em pessoas com doenças específicas. No lúpus eritematoso sistêmico, 30% dos pacientes têm uma deficiência do complemento pré-existente^{[12] [13] [14]} e em indivíduos com infecções por *Neisseria* disseminadas, acredita-se que esteja em torno de 20%. Com o

aperfeiçoamento na análise da imunodeficiência primária e no diagnóstico do complemento, são esperadas prevalências mais altas.

Quadro clínico

A história médica pregressa pode revelar uma causa ou complicação da deficiência do complemento. A causa mais comum de deficiência do complemento adquirido é o lúpus eritematoso sistêmico (LES). No entanto, poucos pacientes com LES mostram um padrão de infecção bacteriana recorrente e, quando isso ocorre, as causas são multifatoriais e incluem uma ligação direta ao uso de agentes imunossupressores potentes no tratamento.

A forte ativação do complemento, levando frequentemente ao consumo, é vista frequentemente em pacientes com infecções graves, doenças autoimunes, vasculite, hemoglobinúria noturna paroxísmica, várias nefropatias, crioglobulinemia e lipodistrofia parcial.

As infecções manifestas devido à deficiência do complemento podem incluir:

- Infecções piogênicas recorrentes (por exemplo, abscesso profundo, osteomielite, pneumonia)
- Bacteremia
- Infecção meningocócica recorrente
- Infecção gonocócica disseminada.

As bactérias *Neisseria* (meningocócica e gonocócica) são particularmente sensíveis ao ataque mediado pelo complemento. Com exceção de infecções recorrentes por *Neisseria*, pacientes com infecções bacterianas piogênicas inexplicadas recorrentes também devem ser examinados quanto a outras deficiências imunológicas, incluindo deficiência de imunoglobulina, que é mais prevalente que a deficiência do complemento.

Alguns quadros clínicos específicos (sinais de alerta) levantam a possibilidade de deficiência do complemento.^[10] Elas incluem:

- Meningite meningocócica em indivíduos com mais de 5 anos de idade
- Outras infecções bacterianas recorrentes, especialmente *Pneumococcus*
- Angioedema sem urticária
- Manifestações autoimunes
- Distúrbios inflamatórios dos sistemas renal e oftálmico
- Infecções gonocócicas extragenitais.

A herança normalmente é autossômica recessiva, com a exceção da deficiência de properdina (que é ligada ao X), e as deficiências de fator B, inibidor C1 e MCP/CD46, que são autossômicas dominantes. Os portadores heterozigotos geralmente se mantêm clinicamente silenciosos, exceto pela degeneração macular relacionada à idade e certas nefropatias (síndrome hemolítico-urêmica atípica, glomerulopatia do C3). Deficiências do complemento hereditárias podem ser identificadas obtendo uma história médica precisa e realizando exames laboratoriais extensivos à toda a família.

Deficiência do inibidor C1 e angioedema

Angioedema sem urticária é responsável por cerca de 2% dos casos clínicos de angioedema. Aproximadamente 1-10 em 50,000 indivíduos têm angioedema hereditário (AEH; também conhecido como edema de Quincke) como consequência da deficiência do inibidor C1. O AEH se manifesta como edema paroxísmico agudo dos lábios, pálpebras e trato gastrointestinal (cólica) e pode ser particularmente perigoso se o edema for localizado na laringe e faringe. Obstrução intestinal, retenção urinária e cefaleia podem ser causadas por edema de outros órgãos. Estresse, infecções relacionadas a trauma e variações nos hormônios devido a gravidez, contracepção, menstruação ou terapia de reposição hormonal podem desencadear angioedema. As crises duram até 1 semana e se não forem tratadas podem levar à asfixia em 25% a 40% dos casos.

Existem duas formas autossômicas dominantes de AEH por deficiência do inibidor C1. A produção inadequada do inibidor C1 (AEH-1) é reconhecida em 80% dos casos e a síntese do inibidor C1 disfuncional (AEH-2) é responsável pelos 20% restantes.^[15] Ambas as formas tipicamente mostram redução de C4

como consequência secundária de atividade mal controlada da via clássica (VC). Testes funcionais do inibidor C1 são anormais em ambos os tipos, mas os níveis bioquímicos do inibidor C1 são normais no tipo 2.[16] A bradicinina é o mediador-chave do vazamento vascular, contribuindo para o angioedema. O angioedema adquirido (AEA) se desenvolve após o catabolismo excessivo do inibidor C1 ou bloqueio dos autoanticorpos.[17]

O AEH-1 pode ser identificado pela diminuição dos níveis de C4 e dos níveis plasmáticos do inibidor C1. Os níveis plasmáticos do inibidor C1 frequentemente são normais na AEH-2, mas sua função é significativamente reduzida.[16] A forma adquirida muito mais rara de angioedema autoimune, onde a atividade de C1q é reduzida, também resulta em níveis normais do inibidor C1 com função acentuadamente reduzida.[16]

Muitos pacientes apresentam manifestações clínicas similares às do AEH, mas não tem defeito do inibidor C1 e níveis normais de C4. As mutações de ganho de função no gene FXII, as deficiências do plasminogênio e às vezes também de angiopoietina-1 nesses pacientes podem ser observadas.[18]

O inibidor C1 e C1q também pode ser consumido como parte da doença do tipo imunocomplexa maciça, como vasculite urticariforme.

Alguns casos, mas não todos, apresentam uma história familiar evidente. Porém, alguns casos familiares podem não apresentar sintomas apesar de terem o mesmo defeito genético de seus parentes.

Deficiência de componentes da via clássica e LES

Deficiência do complemento preexistente ou mau funcionamento dos componentes da VC, incluindo C1q, C4, C2, C3 ou receptores do complemento (incluindo o receptor de C3b), pode predispor a lúpus eritematoso sistêmico (LES). O LES mais prevalente e grave está associado com deficiência de C1, C2 ou C4.[19] Mais de três quartos dos indivíduos deficientes em uma dessas proteínas tem LES - mais de 90% nos casos de deficiência de C1q.[19] Aproximadamente 10% dos indivíduos com deficiência de C2 têm LES.[19] Os autoanticorpos contra C1q (prevalentes em uma alta porcentagem dos pacientes com LES) podem neutralizar a função do C1q e têm valor prognóstico. A nefrite lúpica é uma complicação frequente do LES. A reduzida eliminação mediada pelo complemento dos imunocomplexos e células apoptóticas é característica dessa doença e é mais pronunciada em pacientes com deficiência genética de C1q.[20]

Em determinados pacientes de LES (por exemplo, quando o LES causa glomerulonefrite, a melhora clínica frequentemente é acompanhada pela restauração dos níveis normais de C3 e C4), pode ser útil o monitoramento da função hemolítica da VC e os níveis bioquímicos de C3 e C4, dos produtos de ativação e do autoanticorpo anti-C1q.

Deficiências de complemento em infecções por *Neisseria* disseminadas

Deficiências em C3, nos componentes terminais da via do complemento (C5-C9) e da proteína properdina da via alternativa (VA) estão fortemente associadas a um aumento na incidência de infecções meningocócicas invasivas, especialmente os sorotipos raros (W, X, Y, Z).[21] Isto é um indicativo da importância da atividade citolítica complemento na defesa do hospedeiro contra *Neisseria*. Para identificar essas deficiências, é obrigatório começar a análise por um rastreamento global da atividade funcional das vias clássica e alternativa usando ensaios hemolíticos (CH50, AH50) ou um ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) funcional, que também inclui a via lectina. Níveis normais de AP50 e CH50 com infecção meningocócica recorrente podem indicar um defeito na properdina.

É altamente recomendável que os pacientes sejam imunizados contra *Neisseria meningitidis* com uma vacina conjugada tetravalente. Deve-se observar que nem todos os sorotipos relacionados à doença são cobertos por tais vacinas.[22]

Desregulação do complemento nas nefropatias

O complemento está implicado na patogênese da glomerulonefrite e da doença renal em estágio terminal;[23] [24] o rim é particularmente vulnerável à lesão mediada pelo complemento. Vários tipos raros de glomerulonefrite, incluindo a doença de depósito denso (DDD) e a glomerulonefrite do C3 (C3GN), foram classificados sob o termo geral glomerulopatia do C3 (C3G). Este grupo de doenças renais é causado pelo controle anormal da ativação do complemento com deposição do componente C3 do complemento

nos glomérulos, levando à inflamação celular variável.[25] Os fatores da nefrite do C3, que são anticorpos estabilizadores de C3, podem ser identificados em 40% a 60% dos casos de C3GN e 80% a 90% dos casos de DDD.[25] Pacientes com C3G e, em particular os com DDD, exibem frequentemente CH50, AH50 e C3 baixos.

A síndrome hemolítico-urêmica típica (SHUa) é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.[26] A maioria dos casos está associada com mutações ou autoanticorpos levando à ativação desregulada do complemento.[26] Ocasionalmente, mutações de genes do complemento também são encontradas na SHU diarreia-positiva, causada por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga.[26] Pacientes com SHU atípica podem ter uma história familiar positiva para SHU atípica.

O diagnóstico inclui a análise da atividade hemolítica total (CH50, AH50), C3, produtos de ativação do C3 (C3a ou C3d) e sC5b-9, bem como a análise genética molecular de C3, CFB, CFH, CHFR1-5, CFI, MCP/CD46 e THBD/CD141. Níveis reduzidos de C3 e normais de C4 indicam defeitos da via alternativa, como deficiências dos fatores H e I ou autoanticorpos (por exemplo, C3 NeF, anti-fator H) em várias formas de doenças renais (por exemplo, aHUS, DDD).

Degeneração macular relacionada à idade

A desregulação da via alternativa da cascata do complemento parece ter um papel chave na patogênese da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Várias proteínas do complemento, seus produtos de ativação e reguladores foram identificados nos depósitos retinianos das pessoas com DMRI. Os polimorfismos indutores de patologia nos genes que codificam as proteínas do sistema complemento, especialmente o fator H regulador, bem como C3, C2, fator B e fator I, estão associados à DMRI.[27]

Hemoglobinúria paroxística noturna

A HPN é uma doença adquirida rara, que geralmente se manifesta em adultos (mais em mulheres que em homens) com a tríade de hemólise, trombose e pancitopenia. É um distúrbio clonal dos eritrócitos causado por mutações no gene PIGA.[28] Como consequência do defeito na função do PIGA, os eritrócitos afetados não possuem proteínas de membrana ligadas ao glicosilfosfatidilinositol, incluindo CD55 e CD59. A ausência de CD59 e CD55 torna os eritrócitos da HPN susceptíveis à lise autóloga mediada pelo complemento, com a consequente anemia hemolítica.

A deficiência de CD55 isolada é rara, mas tem sido observada em pacientes com enteropatia perdedora de proteínas grave de início precoce. Os sintomas neurológicos graves, parecidos com os da síndrome de Guillain-Barre, além da hemólise, são os sintomas característicos da deficiência de CD59 isolada.

Crioglobulinemia

A crioglobulinemia pode decorrer de neoplasia hematológica. Ela causa ativação da via clássica com complemento C4 reduzido.[29] Níveis normais de C3 e C4 não descartam crioglobulinemia. Os níveis de crioglobulina sérica devem ser testados quando a suspeita clínica de doenças associadas à redução do complemento C4 for alta (por exemplo, quando os pacientes apresentarem rash vasculítico, afetando particularmente as extremidades mais frias; artrite; e/ou insuficiência renal aguda). O teste diagnóstico definitivo envolve obter sangue coagulado fresco, coletado em um frasco térmico preaquecido (37 °C [98.6 °F]); depois o soro é rapidamente separado para reduzir o risco de a crioglobulina ficar escondida no sangue coagulado.

Lipodistrofia parcial

A lipodistrofia parcial frequentemente está associada com fator nefrítico de C3 (autoanticorpo). A estabilização da C3 converte-se leva à ativação contínua do complemento e à lise dos adipócitos.[30]

Testes diagnósticos

Testes para uma possível deficiência do complemento devem ser realizados em pacientes com:

- Doença reumática (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico [LES] e outras doenças do tecido conjuntivo autoimunes)
- Angioedema sem urticária
- Doença renal
- Doença infecciosa (por exemplo, infecção bacteriana atípica ou recorrente, como casos com os sorotipos meningocócicos mais raros e casos com sepse meningocócica recorrente)
- Lipodistrofia parcial
- Crioglobulinemia
- História familiar de deficiência do complemento.

O quadro clínico pode oferecer um pista quanto ao defeito do complemento subjacente e orientar quais exames de sangue devem ser realizados.

A análise de uma possível deficiência do complemento deve começar com o rastreamento funcional de cada via de ativação, passando pela identificação do defeito nos níveis funcional, proteico e muscular.[31] Dada a importância das proteínas do complemento em uma ampla gama de sistemas biológicos, são necessários testes efetivos, padronizados e acessíveis. Existe uma grande variação na qualidade entre os laboratórios em relação ao teste do complemento e apenas alguns testes estão disponíveis comercialmente. No entanto, alguns laboratórios especializados fornecem um diagnóstico abrangente, além dos parâmetros tradicionais de C3 e C4. [European diagnostic complement labs]

Amostras de sangue devem ser separadas no soro e plasma EDTA. O soro é suficiente para a análise da função total, das proteínas e reguladores do complemento e dos autoanticorpos. EDTA é absolutamente obrigatório para a quantificação dos produtos de ativação. O EDTA em uma concentração final ≥ 10 mM é utilizado como anticoagulante padrão, uma vez que as propriedades complexantes do Mg^{2+} e Ca^{2+} bloqueiam a ativação in vitro do sistema complemento.[10] O sangue heparinizado e com citrato é menos útil. Se as amostras de soro/plasma não forem analisadas em algumas horas, elas devem ser congeladas e recolhidas por uma transportadora em gelo seco, sendo enviadas para um laboratório especializado. Elas não devem ser submetidas a ciclos repetidos de congelamento-descongelamento devido ao risco de ativação in vitro.

Testes globais, como Ch50 e AH50 hemolítico ou o ensaio da lise dos lipossomas na via clássica, fornecem informações sobre o funcionamento total da cascata do complemento. Esses testes medem artificialmente a lise da célula em alvo (eritrócito) em tubos de ensaio. Os testes dependem da formação completa dos complexos de ataque à membrana (C5 a C9) para provocar hemólise da célula em alvo. A ausência ou redução considerável da atividade indica uma deficiência do complemento primária. No entanto, esse achado também pode ser uma consequência do maior consumo do complemento levando à deficiência secundária.[10] Os níveis reduzidos de C3 e normais de C4 indicam defeitos do regulador da via alternativa (VA), como deficiências do fator H e I, ou desregulação VA induzida pelo fator nefrítico de C3, conforme observado em várias formas de nefropatias (por exemplo, síndrome hemolítico-urêmica atípica [SHUa], glomerulopatia do C3 [C3G]/doença de depósito denso [DDD]).

Para uma análise rápida da deficiência, um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) foi desenvolvido, examinando as três vias de ativação em paralelo.[32] A análise individual dos componentes é necessária subsequentemente para determinar em que parte da cascata do complemento ocorre a (hiper-)ativação da cascata do complemento. A análise dos produtos da ativação do complemento, como C3a, C3d ou sC5b-9, é necessária para distinguir as deficiências primária e secundária do complemento em virtude da hiperativação e é útil para determinar a eficácia da terapia específica do complemento (por exemplo, eculizumabe).[33]

Tratamento

Teoricamente, as proteínas do complemento deficiente podem ser repostas usando plasma fresco congelado (PFC) de doadores de sangue, por exemplo. Na prática isso não é geralmente recomendado, porque a meia-vida de proteínas do complemento infundido é demasiadamente curta e as proteínas podem ser pró-inflamatórias. Apesar desses problemas, o PFC foi usado com efeito positivo em alguns pacientes (por exemplo, pacientes com síndrome hemolítico-urêmica [SHU] atípica).[34] Nos casos de desregulação grave, como se pode ver na hemoglobinúria paroxística noturna e nos distúrbios renais graves, como a

SHUa e a glomerulopatia do C3, os bloqueadores do complemento como o eculizumabe (anti-C5) têm sido bem-sucedidos.[35] [36]

As etapas do tratamento clínico genérico incluem:

- Rastrear parentes quanto à deficiência do complemento oculta
- Incentivar e otimizar programas de imunização (buscando reforçar os níveis de anticorpos protetores quando possível)
- Considerar a prescrição de antibióticos preventivos diariamente (por toda a vida) (semelhante à profilaxia antibiótica pós-esplenectomia).

Recursos online

1. [European diagnostic complement labs](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015 Jun 2;6:262. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015 May 26;6:257. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7. [Resumo](#)
- Unsworth DJ. Complement deficiency and disease. *J Clin Pathol*. 2008 Sep;61(9):1013-7. [Resumo](#)

Referências

1. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015 Jun 2;6:262. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015 May 26;6:257. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol*. 2017 Nov 16;18(12):1288-8. [Resumo](#)
4. Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *J Immunol*. 2013 Apr 15;190(8):3831-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:108-23. [Resumo](#)
6. Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet*. 2011 Jun 10;88(6):689-705. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Skattum L, Van deuren M, Van der poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011 Aug;48(14):1643-55. [Resumo](#)
8. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. 1991 Jul;4(3):359-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. European Society for Immunodeficiencies. Registry Working Party: ESID database statistics. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7. [Resumo](#)
11. Gompels MM, Lock RJ, Albinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-394. [Resumo](#)
12. Walport MJ. Complement: first of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1058-66. [Resumo](#)
13. Walport MJ. Complement: second of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12;344(15):1140-4. [Resumo](#)

14. Unsworth DJ. Complement deficiency and disease. J Clin Pathol. 2008 Sep;61(9):1013-7. [Resumo](#)
15. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2014 Dec 1;27(4):159-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. Allergy. 2018 Aug;73(8):1575-96. [Resumo](#)
17. Breitbart SI, Bielory L, Breitbart SI, et al. Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct;31(5):428-34. [Resumo](#)
18. Bork K, Gül D, Hardt J, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med. 2007 Nov;120(11):987-92. [Resumo](#)
19. Macedo AC, Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. Front Immunol. 2016 Feb 24;7:55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Carroll MC. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. Nat Rev Immunol. 2004 Oct;4(10):825-31. [Resumo](#)
21. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):98-126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
23. Cook HT. Complement and kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 May;22(3):295-301. [Resumo](#)
24. Noris M, Remuzzi G. Genetics of immune-mediated glomerular diseases: focus on complement. Semin Nephrol. 2017 Sep;37(5):447-63. [Resumo](#)
25. Cook HT. C3 glomerulopathy. F1000Res. 2017 Mar 10;6:248. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. Blood. 2017 May 25;129(21):2847-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. Nat Genet. 2016 Feb;48(2):134-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028. [Resumo](#)
29. Gorevic PD. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. Clin Dev Immunol. 2012;2012:439018. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Levy Y, George J, Yona E, et al. Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon. Immunol Res. 1998 Aug;18(1):55-60. [Resumo](#)
31. Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, et al. Complement analysis 2016: clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. Immunobiology. 2016 Nov;221(11):1247-58. [Resumo](#)

32. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods*. 2005 Jan;296(1-2):187-98. [Resumo](#)
33. Wehling C, Amon O, Bommer M, et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol*. 2017 Feb;187(2):304-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Licht C, Weyersburg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis*. 2005 Feb;45(2):415-21. [Resumo](#)
35. Ricklin D, Mastellos DC, Reis ES, et al. The renaissance of complement therapeutics. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Jan;14(1):26-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med*. 2013 Sep;24(6):492-5. [Resumo](#)

Imagens

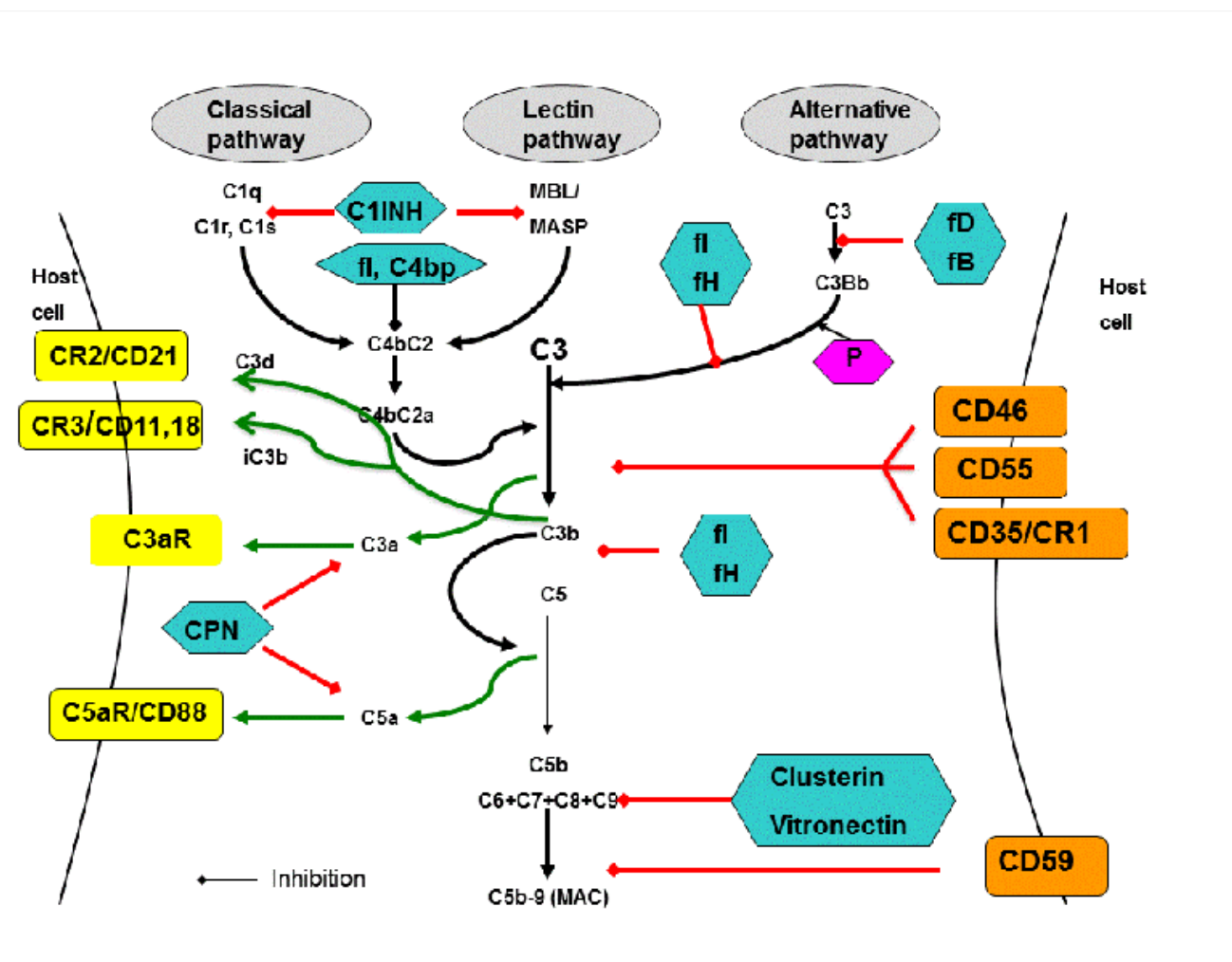


Figura 1: Ativação e regulação da cascata do complemento. O complemento é ativado em três vias, (1) resultando na geração de vários peptídeos pró-inflamatórios (setas verdes) que se ligam a receptores específicos (amarelo) em várias células imunes, bem como (2) a montagem do complexo de ataque à membrana, C5b-9 (CAM). Em cada nível de reação da cascata o complemento é estritamente regulado por inibidores solúveis (turquesa) e associados à membrana (laranja).

De Michael Kirschfink DVM, PhD; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 28, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Michael Kirschfink, DVM, PhD

Professor of Immunology

Consultant Immunologist, German Society of Immunology, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

DIVULGAÇÕES: MK has sat on Roche and Euro Diagnostica advisory boards; presented a lecture for Novartis; and acted as a consultant for Back Bay Life Science Advisors, Ionis Pharmaceuticals, Fresenius Care Germany, and Ablynx. MK is a author of references in this topic.

// Reconhecimentos:

Professor Michael Kirschfink would like to gratefully acknowledge Dr D. J. Unsworth, a previous contributor to this topic.

DIVULGAÇÕES: DJU owns shares in Glaxo and Shire, and has had registration fees paid for CPD attendance at international conferences by ALK Alkabelo (2015 - EACCI - Allergy) and CSL - Bearing (2016 - ESID - Immunodeficiency).

// Colegas revisores:

Charles Kirkpatrick, MD (UCHSC)

Professor of Medicine

Director, Adult Immunodeficiency Program, University of Colorado Denver, Aurora, CO

DIVULGAÇÕES: CK is an author of a reference cited in this monograph. CK has received speaker fees from Centon, Aventis Behring, and Bristol Myers Squibb. CK has received honorarium for speaking at the Aspen Allergy Conference, for the Colorado Allergy Society. CK ran the research program for a biotechnology company with an approximate budget of \$3.5 million.