

Avaliação do complemento na doença meningocócica

Assessment of complement in meningococcal disease

Alberto de Barros Lima Filho¹, Almerinda M. R. Silva², Patricia Moura³, Emanuel S. C. Sarinho⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar aspectos do sistema imunológico inato na doença meningocócica, com ênfase nas frações C3, C4 e o CH50 do sistema imunológico e lectina ligadora de manose (MBL) com ênfase na pediatria.

Fonte de dados: Revisão narrativa de periódicos na área de infectologia e imunologia sobre o assunto nos últimos 10 anos e pesquisas anteriores a esta data com relevância segundo a avaliação dos autores.

Síntese dos dados: O acometimento da imunidade humoral é predominante nas Imunodeficiências Primárias, mas quando se considera apenas os casos de doença meningocócica as deficiências de complemento são presumivelmente as mais frequentes.

Conclusões: A deficiência de componentes do sistema complemento e alterações decorrentes do polimorfismo gênico da MBL 2 são possíveis explicações para o desenvolvimento de doença meningocócica em alguns pacientes. Assim a avaliação do complemento pode ser necessária para indivíduos que foram acometidos por esta grave doença.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):3-6: Meningite meningocócica, lectina ligadora de manose, deficiência do complemento.

Abstract

Objective: Evaluate some aspects of the innate immune system of patients with a history of meningococcal disease, being chosen from among them the complement fractions C3, C4 and CH50 than the evaluation of the mannose-binding lectin (MBL) gene with emphasis on pediatrics.

Data source: Review of journals in the field of infectious diseases and immunology on the subject in the last 10 years or before that date by relevance.

Data synthesis: Involvement of humoral immunity is predominant in primary immunodeficiencies, but complement deficiencies are presumably the most frequent when considering only cases of meningococcal disease. Epidemiological aspects, clinical and immunological designed to discuss the subject.

Conclusions: Complement deficiency and polymorphism in the MBL2 gene are possible explanations for the development of meningococcal disease in some patients. So the evaluation of the supplement may be suggestible with exceptions for individuals affected by this serious disease.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):3-6: Meningococcal meningitis, mannose-binding lectin, complement deficiency.

Introdução

Doença meningocócica é o termo utilizado para descrever condições clínicas associadas à infecção pela *Neisseria meningitidis* (meningococo). A relação entre este agente e o hospedeiro humano pode variar desde a colonização assintomática da orofaringe (estado de portador) até quadros invasivos fulminantes que podem levar à morte em poucas horas¹.

A porcentagem de portadores sadios varia de 5 a 15% nos períodos endêmicos e pode chegar até quase 50% nas epidemias. Apesar das elevadas taxas de pessoas colonizadas pelo meningococo, poucos indivíduos desenvolvem

formas graves de doença meningocócica. Isto ocorre em menos de 1% dos colonizados, em quem a bactéria invade a mucosa, tem acesso ao sangue e causa doença sistêmica; a qual se manifesta cerca 10 dias após a colonização da nasofaringe¹.

São desconhecidos os motivos pelos quais alguns indivíduos hígidos desenvolvem doenças graves, como a doença meningocócica. Entre as causas ligadas ao agente bacteriano, é possível que a maior virulência de algumas cepas de meningococo seja responsável por estes casos e/ou por surtos epidêmicos. Entre os fatores ambien-

1. Mestrado em Saúde da Criança e Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
2. Professora Assistente das disciplinas de Pediatria, Alergia e Imunologia da UFPE. Mestrado em Saúde da Criança e Adolescente pela UFPE.
3. Professora Adjunta das disciplinas de imunologia celular e molecular da UFPE. Doutorado em Ciências Biológicas pela UFPE.
4. Professor da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFPE e da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPE. Doutorado em Medicina pela UFPE. Coordenador da Residência Médica em Alergia e Imunologia Clínica da UFPE.

tais predisponentes das formas graves, pode-se citar o confinamento em creches e em ambientes aglomerados e fechados, além da exposição à fumaça de cigarro e antecedente de infecções virais ou por micoplasma que favorecem a aquisição da bactéria, assim como a translocação da mesma através das mucosas. Por último os fatores ligados ao hospedeiro que são considerados como fatores predisponentes à doença meningocócica, entre eles as deficiências nutricionais, asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiência causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as imunodeficiências primárias, particularmente a deficiência de frações do complemento, a hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia¹.

Estruturalmente o meningococo é composto por uma cápsula polissacarídica externa, pela parede celular, pela membrana externa, pela membrana citoplasmática e pela massa citoplasmática. Naqueles pacientes em que há invasão do organismo pelo meningococo, após atingir a corrente sanguínea, a cápsula polissacarídica tenta garantir proteção contra a ação do sistema complemento e a fagocitose leucocitária².

O sistema complemento, incluindo a lecitina ligadora de manose (MBL), associado à ação das células fagocitárias, fazem parte da resposta imune inata inicial aos microrganismos, que tem como principal objetivo impedir a instalação das infecções. Quando a ação destes componentes não for o suficiente para deter a invasão do agente agressor, a imunidade inata apresenta outra função importante no direcionamento para a ativação da imunidade adaptativa influenciando a natureza desta resposta, o que aumenta a capacidade de defesa do hospedeiro contra os vários agentes infecciosos².

Vias clássica e alternativa

O complemento é representado por um conjunto de proteínas inativas presentes no soro, que são ativadas por microrganismos, promovendo a destruição destes e causando inflamação. O reconhecimento do microrganismo pelo complemento pode ser feito por três vias: a via clássica, a via alternativa e a via das lecitinas. Esta última é ativada por uma proteína plasmática que ligada ao microrganismo ativa uma das proteínas da via clássica, o que resulta numa ação sequencial da ativação da cascata do complemento³.

Um dos exames de triagem para deficiência do complemento é realizado pelo complemento hemolítico total, o CH50. A triagem para avaliação da via clássica do sistema complemento através da dosagem deste componente fornece uma ideia da integridade funcional da cascata. Na presença de CH50 baixo deve-se realizar as dosagens individuais das proteínas, como o C3 e C4, para ser iniciado uma melhor determinação específica da deficiência do sistema complemento existente que é uma expressão de uma imunodeficiência primária em grande parte dos casos⁴.

A via clássica do complemento inclui o C1qrs, C2, C4; a via alternativa o C3, fator B e properdina e a via da lecitina a MBL. Sendo o início da ativação diferente para cada uma, mas que convergem em uma via comum a partir da formação

de C3b. A molécula de C3 cumpre um papel importante no sistema complemento, já que faz parte de ambas as vias de ativação da cascata⁵.

A ativação da via clássica do sistema complemento ocorre por complexos antígeno-anticorpo e imunoglobulinas agregadas, sendo iniciada pela ligação de C1q à porção Fc (*fragment crystalline*) da imunoglobulina G(IgG). O componente C4 é a segunda proteína sérica a ser ativada na via clássica. A clivagem de C4 por C1s forma C4a e C4b⁵.

A presença de certos agentes como determinados fungos e bactérias, alguns tipos de vírus e helmintos com determinadas características, são suficientes para ativar a via alternativa, através da ligação de uma ou mais moléculas de C3b na sua superfície. A via alternativa também pode ser ativada por lipopolissacarídeos presentes em membranas de várias bactérias. A via alternativa é ativada continuamente de forma fisiológica na fase fluída em pouca intensidade; contudo é na presença de um ativador exógeno que esta é amplificada⁵. Dessa forma, observa-se que a dosagem das frações C3, C4 e CH50 são bons exames de triagem para avaliar as vias clássica, alternativa e cadeias terminais da cascata do complemento.

Estudo realizado em 2005 no Brasil para avaliar a atividade das vias clássica e alternativa do sistema complemento através dos níveis de C3 e C4 durante o primeiro episódio e o período de convalescença de doença meningocócica observou diferença significativa na atividade lítica da via alternativa entre o período da infecção comparado com o período de convalescença, e que ocorre ativação preferencial desta via durante a infecção meningocócica. No entanto, devido ao rápido *turnover* das proteínas do complemento, após um ou dois dias do término da ativação do complemento por complexos imune, os níveis de complemento voltam ao normal⁶.

Em geral, o prognóstico de pacientes com deficiência de C3 é pior do que outro tipo de deficiência de complemento. O paciente pode ter graves e recorrentes episódios de infecção piogênica já nos primeiros meses de vida⁵.

A deficiência de componentes terminais da cascata do complemento também predispõe os pacientes à infecção, em especial quando a alteração atinge as frações de C5-C9. Estas proteínas são responsáveis pelo efeito bactericida de organismos como a *Neisseria meningitidis*, e assim a frequência de infecção meningocócica em pacientes com deficiência terminal do complemento pode chegar a até 66%⁵.

A deficiência de C3 resulta em opsonização defeituosa. O componente C3 ocupa um importante lugar na junção de ambas as vias clássica e alternativa, além da própria deficiência desta fração causar alteração na quimiotaxia leucocitária por reduzir a concentração do C3a com déficit de efeito bactericida e reduzida formação de complexo de ataque à membrana (MAC)⁵.

O MAC é capaz de lisar a parede da bactéria, como a *Neisseria*, participa do processo inflamatório recrutando mais neutrófilos para o local e permite que os anticorpos atuem diretamente na parede celular da bactéria através de mecanismos efetores, como a neutralização, a opsonização e a ativação da via clássica do complemento⁵.

Via da lecitina

A MBL participa do processo como um fator importante na imunidade inata, cuja função parece ser o reconhecimento do padrão na primeira linha de defesa no hospedeiro pré-imune. A MBL reconhece os padrões de carboidratos que se encontram na superfície de um grande número de microrganismos patogênicos incluindo várias bactérias e vírus⁷. A ligação da MBL a um microrganismo resulta na ativação do complemento pela via clássica, muito antes de se formarem anticorpos².

A quantidade de MBL no plasma humano é geneticamente determinada. A presença de três mutações identificadas nos códons 52, 54 e 57 do exon 1 do gene da MBL podem gerar proteínas estruturalmente defeituosas. Indivíduos que são homocigotos ou carregam duas variantes heterocigóticas diferentes possuem no plasma menos que 1% de MBL, em comparação com os que não têm mutação e os com uma variante heterocigótica produzem em torno de 10%⁸.

O complexo lítico é formado após ativação de C5, C6, C7, C8 e C9 (componentes terminais). O mecanismo exato da lise celular mediada pelo sistema complemento continua sendo objeto de discussões. Uma hipótese propõe que as superfícies polares dos últimos componentes do complemento formem conjuntamente um canal hidrofílico através da membrana. O outro modelo propõe que as proteínas do complemento inseridas na membrana causariam uma distorção local da camada fosfolipídica da membrana, resultando nos chamados *leaky patches*⁵.

Assim a defesa contra as bactérias extracelulares, como exemplo o meningococo, inicia-se pela resposta inata com a ativação do sistema complemento, a qual promove a opsonização e aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos⁵.

Doença meningocócica e complemento

Trabalho realizado na Holanda avaliou 46 crianças maiores de 10 anos com doença meningocócica pelos sorogrupos X, Y, W 135 ou 29E. A investigação retrospectiva detectou deficiência de complemento em 50% destes pacientes⁹. Observa-se, no entanto, que só houve avaliação de crianças com sorotipos raros, diferente do perfil da nossa região.

Outro trabalho realizado em crianças do Reino Unido realizou a avaliação do complemento em crianças sobreviventes a doença meningocócica e dentre 297 crianças estudadas (296 acometidas pelo sorogrupo B ou C), apenas uma tinha deficiência do complemento. Os autores não recomendavam a avaliação do complemento como rotina no serviço¹⁰.

Paradoxalmente, parece haver uma relação inversa entre a incidência de doença meningocócica na população geral e a prevalência de deficiência de complemento. O fato sugere que a disseminação de uma cepa epidêmica entre uma população em que a maioria dos indivíduos são susceptíveis vai afetar um número proporcionalmente maior de indivíduos imunocompetentes em relação aos com deficiência de complemento. A medida que o nível de imunidade em uma população aumenta, existe uma diminuição desproporcio-

nalmente maior na susceptibilidade a infecção em indivíduos imunocompetentes comparado aos com deficiência de complemento que permanecem em risco pelo fato da sua deficiência. Assim, a indicação ou não da avaliação do sistema complemento em pacientes que tiveram doença meningocócica, segundo alguns dos autores, deve levar também em consideração a situação epidemiológica que varia entre as diferentes populações¹¹.

Outra pesquisa avaliou 96 crianças durante uma epidemia de infecção meningocócica B. Observou que houve significativa redução no CH50 e fator B em pacientes mais afetados sugerindo a ativação de ambas as vias clássica e alternativa na doença meningocócica¹².

Um estudo do tipo caso-controle realizado na Republica da Irlanda e Reino Unido, verificou a frequência de variantes gênicas da MBL em duas investigações independentes. O estudo de base hospitalar mostrou 15 pacientes com deficiência de MBL com chance 6,5 vezes maior de apresentar doença meningocócica. Foi sugerido que a deficiência de MBL é importante determinante de susceptibilidade à doença meningocócica⁸. Uma outra pesquisa que realizou a avaliação gênica da properdina e MBL em pacientes com doença meningocócica sugeriu que a deficiência da MBL aumenta o risco de infecção por *Neisseria meningitidis*¹³.

Considerações finais

Dessa forma a doença meningocócica pode ser o sinal de alerta para uma imunodeficiência primária e a deficiência de complemento uma das causas que justificaria o desenvolvimento de doença de tamanha gravidade em um paciente colonizado pelo meningococo.

A introdução da triagem imunológica na prática clínica diária com a indicação rotineira para pacientes acometidos pela doença meningocócica pode ser uma medida de bom custo x benefício. No entanto, estudos multicêntricos em diferentes regiões do país, poderiam adequar esta indicação, de avaliar sistema complemento, à nossa realidade epidemiológica e de custos para o sistema de saúde.

Referências

1. Bricks LF. Doenças meningocócicas - morbidade e epidemiologia nos últimos 20 anos: revisão. *Pediatria* 2002;24:122-31.
2. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:643.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunology*. 5 ed. New York: Garland Publishing; 2001. p732.
4. Chagant, RK. Complement deficiencies. Disponível em: www.emedicine.com. Acessado em 01/07/2009.
5. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:41-51.
6. Roxo Jr P, Ferriani V, Teixeira J, Barbosa J. Complement levels in Brazilian children during and after meningococcal meningitis. *Clinics* 2005;60:127-30.
7. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. 5 ed. Philadelphia: Saunders; 2003.p562.

8. Hibberd ML, Summiya M, Summerfield JA, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 1999;354:1094-5.
9. Nielsen HE, Koch C, Magnussen P, Lind I. Complement deficiencies in select groups of patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1989;2:389-96.
10. Hoare S, El-Shazali O, Clark JE, Fay A, Cant AJ. Investigation for complement deficiency following meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2002;86:215-17.
11. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4(3):359-95.
12. Beatty DW, Ryder CR, Heese HD. Complement abnormalities during an epidemic of group B meningococcal infection in children. *Clin Exp Immunol* 1986;64:465-70.
13. Bathum L, Hansen H, Teisner B, Koch C, Garred P, Rasmussen K, et al. Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. *Mol Immunol* 2006;43:473-9.

Correspondência:
Alberto de Barros L. Filho
Rua Esmeraldino Bandeira, 105 - ap. 1002 – Graças
CEP 52011-090 – Recife, PE