

LAS HIPOCOMPLEMENTEMIAS HUMANAS¹

JESÚS KUMATE²

La disminución de la actividad del complemento o de alguno de sus componentes, con base genética, ha sido descrita en humanos en las siguientes variedades: C1_q en niños con la aplasia tímica hereditaria, exhiben susceptibilidad muy aumentada a las infecciones de cualquier etiología. En C2 en personas sin ninguna patología infecciosa, se transmite como carácter autosómico recesivo. En C3 existen 2 variantes, sin ninguna relación a mayor número de infecciones y con hipocomplementemias desde 0.15 hasta 50%, transmitidas como autosómico recesivo. La otra variante está condicionada por una conversión aumentada de C3 a C3_i y elevada incidencia de infecciones bacterianas. En C4 la deficiencia es casi completa (0.008% de lo normal) y se debe a la presencia de actividad inactivante del C4 presente. En C5 se encuentra una deficiencia en la actividad fagocitaria del suero y hay mayor número de episodios infecciosos bacterianos. El estudio prolongado de una familia con hipocomplementemia en C2 mostró que la vida media es de ocho días, que el C2 no atraviesa la placenta y que la sensibilización de los eritrocitos mediante la hemolisina puede hacer variar la eficiencia hemolítica del suero de los pacientes hipocomplementémicos. No hay interferencia en los fenómenos de hipersensibilidad inmediata y tardía. (GAC. MÉD. MÉX. 100: 797, 1970).

LA EXISTENCIA de niveles disminuidos del complemento en el plasma humano, con base genética y no como resultado de la pérdida inespecífica de

proteínas plasmáticas, fue comunicada en 1960 por Silverstein¹ quien encontró en un adulto sano, una disminución mayor del 90% en la actividad del complemento (C), localizada a C2 y sin modificaciones de los tres componentes restantes. En esa ocasión se propuso la nomenclatura empleada actualmente i.e.: *hipocomplementemia* para las disminuciones permanentes sin importar la magnitud pero que no llegan a una

¹ Trabajo presentado en la sesión conmemorativa del C Aniversario del natalicio de Jules Bordet, celebrada por la Academia Nacional de Medicina en colaboración con el Centro de Investigación y Adiestramiento en Inmunología de la OSP/OMS, el 17 de junio de 1970.

² Académico numerario, Hospital Infantil de México.

ausencia completa, en cuyo caso se emplea el término *acomplementemia*; la denominación de *complementopenia* fue reservada para las deficiencias transitorias. Desde 1960 se han registrado varias familias con el mismo defecto en C2, así como en otros componentes (C1, C3, C4 y C5) y encuestas realizadas en diversas especies animales han revelado cepas de conejos hipocomplementémicos² en C6 y una línea de ratones *acomplementémicos*³ en C5.

Una variante en estas deficiencias del sistema del complemento, lo constituye la disminución permanente de un inhibidor fisiológico⁴ de C1 y cuya relación con el edema angioneurótico hereditario ha sido probada, amén de su adecuación al mecanismo fisiopatológico.

La frecuencia con que se encuentran estas deficiencias es muy baja, menor o similar que los errores congénitos del metabolismo descritos en el terreno enzimático; tal situación es compatible con la demostración de tres actividades enzimáticas⁵ por parte de algunos de los componentes o complejos intermediarios en el sistema del complemento.

Deficiencias en C2:

Fue la encontrada en 1960 por Silvestein en un adulto sano, sin antecedentes de infecciones repetidas; la magnitud de la deficiencia era de casi 95%, localizada a C2; durante 7 años de vigilancia, la deficiencia había permanecido estacionaria. No se encontró actividad anticomplementaria y sólo la actividad bactericida se encontró reducida a un 60% de los niveles normales. Dos hermanos y dos hijos mostraron

niveles normales de C₂ con el uso de reactivos R.

En 1959 un niño de 4 años de edad, después de tres episodios de meningitis purulenta, con antecedente de un traumatismo encefálico al año de edad, fue diagnosticado en el Servicio de Contagiosos del Hospital Infantil de México, como un caso de hipocomplementemia por C2. La historia clínica del paciente mostró seis episodios infecciosos graves en el curso de tres años: una laringotraqueobronquitis y cinco cuadros de meningitis purulenta, tres de ellos por neumococo y uno por estreptococo.

Desde 1962 hasta 1967, el niño no volvió a padecer ningún cuadro infeccioso grave, hasta que se presentó erisipela en el muslo derecho que pudo controlarse con penicilina. Desde entonces, el paciente ha permanecido sin infecciones.

La exploración de su competencia inmunológica ha revelado: niveles normales de inmunoglobulinas, respuesta normal ante la inmunización con toxoide diftérico, TAB y vaccinia; respuesta positiva al antígeno de Monilia (aplicación intradérmica de 500 unidades PN) y actividad bactericida sobre *Bacillus subtilis*, normal.

Durante una amigdalectomía, fue posible realizar una transfusión y pudo estudiarse el decaimiento de la actividad del C sérico, encontrándose una vida media de 8 días (Fig. 1). No hubo actividad anti-C en el suero ni se pudo demostrar complementuria.

En los últimos 10 años, la madre ha tenido cinco hijos, entre los cuales han aparecido dos nuevos casos de hipocomplementemia en C2; un niño y una

COMPLEMENTO SERICO
(unidades C' 50 % H/ml.)

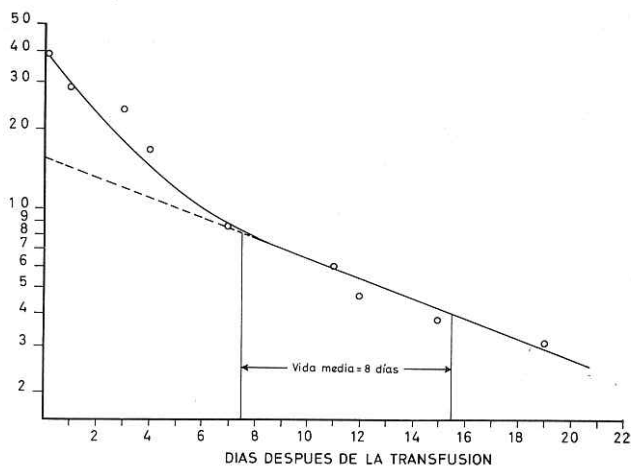


FIG. 1. Decaimiento de los niveles séricos del C (unidades 50% H/ml) en un niño hipocomplementémico C2, después de una transfusión de sangre normal.

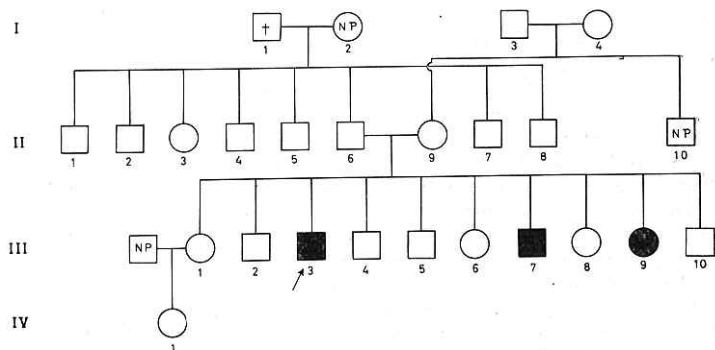


FIG. 2. Pedigree de una familia hipocomplementémica C2. + = propositus; N. P. = no probado; + = fallecido cuando el estudio.

niña, quienes desde el nacimiento han exhibido niveles subnormales de C, en presencia de actividad normal de la madre (Fig. 2). Lo anterior ha demostrado que no hay transferencia de C2, tal como los estudios de Hyde⁶ lo habían demostrado en cobayos para C3; la similitud era de esperarse, dado que el tipo de placenta de humanos y cobayos es muy similar.⁷

En 1964, Häsig y cols.,⁸ en una encuesta serológica en 41,083 reclutas suizos, registraron ocho casos de hipocomplementemias por C2; sin embargo, las determinaciones no fueron cuantitativas y los casos aislados no fueron estudiados en detalle. El hecho de que se asociaran otras deficiencias, en especial C4, C1 y una probable en C3, han hecho dudar de la reproducibilidad en los resultados.

Klemperer y asociados⁹ en 1965 registraron tres adultos con hipocomplementemia en C2 y 15 hijos con valores intermedios. Los casos con valores más bajos fueron considerados como homocigotos y aquellos con niveles intermedios se tomaron como heterocigotos. No hubo demostración de susceptibilidad aumentada a las infecciones en ninguno de los 32 miembros de las 2 familias estudiadas.

Cooper, Ten Bensel y Kohler¹⁰ en 1968 comunicaron una tercera familia con hipocomplementemia en C2 con características similares a las anteriores; los niveles en los homocigotos fueron de 2 a 4% de los normales.

Las determinaciones de C2 han sido hechas con reactivos hemolíticos específicos (EAC14 a EAC142); por inmunoprecipitación mediante sueros especí-

ficos contra C2 y mediante la captación de C3 marcado con I¹³¹, por el complejo EAC142. En todas las familias, el mecanismo de transmisión genética ha sido el mendeliano recesivo y autosómico. En ningún caso se ha demostrado actividad anti-C y la adición de C2 exógeno ha restablecido la actividad subnormal a niveles normales. La presencia de C4 normal elimina la posibilidad de angioedema hereditario subclínico.

La determinación de C2 por métodos inmunoquímicos y hemolíticos específicos, permitió reconocer que no hay C2 hemolíticamente inactivo y por los criterios inmunoquímicos disponibles, el C2 existente en los hipocomplementémicos es similar en todo al C2 de los normales.

En los casos descritos en nuestra serie, la sensibilización de los eritrocitos con cantidades supra óptimas del amboceptor, ofrecen una eficiencia hemolítica distinta a la que se observa cuando la misma maniobra se realiza con suero de personas normales (Fig. 3)

Las consecuencias de una deficiencia tan grave en los niveles de C2, no parecen tener ninguna relación con un aumento en la susceptibilidad a las infecciones; el único caso en donde se planteó tal posibilidad fue en el *propositus* de nuestra serie, pero la etiología de los cinco episodios de meningitis puede atribuirse al traumatismo craneano sufrido al año de edad; en efecto, la ausencia de infecciones en períodos de 5 y 3 años, no concuerda con lo observado en las inmunodeficiencias en las que el defecto responsable opera de manera permanente y los pacientes, a me-

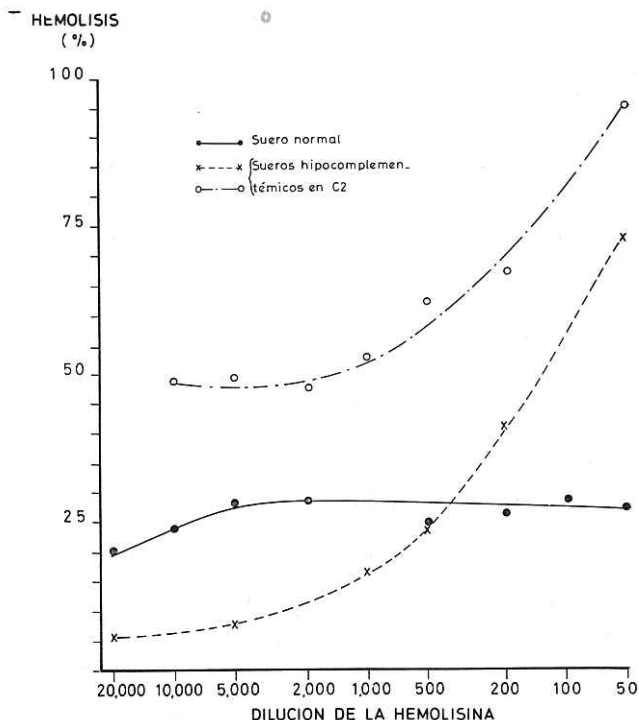


FIG. 3. Efecto de las variaciones en la sensibilización de los eritrocitos de carnero en relación a la eficiencia hemolítica de los sueros de individuos hipocomplementémicos C2 y un testigo normal.

nos que estén sujetos a una terapia repositiva, muestran gran número de episodios infecciosos. El que los otros dos hermanos del caso dudoso, no hayan mostrado ninguna patología infecciosa fuera de lo normal, justifican el criterio de que la hipocomplementemia no afecta ninguna de las muchas fun-

ciones adscritas al sistema del C (fagocitosis, quimiotaxis, inmunoadherencia, bacteriolisis desde C1 o desde C5, neutralización de virus por C4, etc.).

El análisis del paciente de Cooper y cols., demostró que aún un 0.5-4% del C2 normal, puede ligar 11,000 moléculas de C3/célula y se sabe que 100 son

suficientes para producir una reacción de inmunoadherencia positiva. Los mismos autores especulan sobre la ineficiencia hemolítica de C2 en base a la baja multiplicidad de los sitios C423 formados por los sueros de los deficientes, esto aunado a las concentraciones relativamente bajas de C5, C6 y C7 (en normales y deficientes), daría como resultado la interferencia en el resultado final del efecto lítico en la membrana del eritrocito sensibilizado. La capacidad para excitar la fagocitosis, que no está alterada *in vivo* por la técnica de la ventana cutánea de Rebuck, pueden explicarse por el flujo continuo del poco C2 que existe, en tanto que *in vitro* ocurriría el agotamiento.

Deficiencias en C1:

Serían cronológicamente las primeras en ser descubiertas, si se acepta el trabajo de Jonsen y Kass¹¹ en 1957, cuando se encontró en un niño con agammaglobulinemia tipo Bruton, que el C1 estaba disminuido en un 65% con respecto a los niveles de los testigos; simultáneamente los niveles de C2, C3 y C4 estaban aumentados en 50 y hasta 180%. Sin embargo, no se practicaron determinaciones durante un período prolongado; ni siquiera fueron repetidas las determinaciones; aunque es probable que tal defecto haya sido permanente, y ello está acorde con los trabajos posteriores de Gewurz,¹² quedan muchas dudas acerca de su validez para iniciar la era de las hipocomplementemias humanas.

Las hipocomplementemias en C1 se han localizado al subcomponente C1_q y su permanencia está a discusión, dado

que se le ha asociado con la aplasia tímica hereditaria¹³ (la variante "suiza" de las agammaglobulinemias), en las que se combina una marcada deficiencia en los linfocitos que en ocasiones llega a ser una alinfocitosis y en donde el cuadro clínico, con o sin hipocomplementopenia de C1_q, está siempre unido a una gran susceptibilidad a las infecciones. El papel del C1_q está a discusión respecto a su participación en las consecuencias clínicas de la inmunodeficiencia. La anomalía en la reacción inflamatoria descrita por O'Connell¹⁴ y cols., en 1966, puede explicarse por la participación probada del C1 (activado) en la génesis de la inflamación.

Otras anomalías descritas en un paciente por Jacobs¹⁵ y cols., son la elevada frecuencia de cromosomas rotos durante el cultivo y la determinación del cariotipo, así como la incapacidad de sintetizar la pieza de transporte de la IgA.

Las agammaglobulinemias no linfopénicas revelan una disminución discreta de C1 alrededor del 25%; en otros tipos de inmunodeficiencias: síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Chediak-Higashi y la enfermedad granulomatosa crónica de los niños, no hubo hipocomplementemia de C1.

Deficiencias en C3:

Torisu¹⁶ y cols. en 1967, encontraron en una encuesta de 2,321 donadores de sangre, diez casos con valores muy bajos en el C y en especial la reactividad de C3 (C'_{3c}), era de aproximadamente 0.15%, comparativamente a los normales. La menor actividad no era produc-

to de una mayor actividad del inhibidor fisiológico de C3 que estaba a las mismas concentraciones en los deficientes y en los normales; la separación del inhibidor y de C3 con DEAE demostró que se trataba de una deficiencia actual de C3; sin embargo, en las inmunoelectroforesis se encontró la línea de β_{1c} y no fue más débil que en los controles normales.

En 1969, Alper y cols.,¹⁷ registraron una familia en la que fueron localizadas siete individuos con valores de aproximadamente el 50% de lo normal en C3. El mecanismo de la herencia sugiere el que se trata de dominancia autosómica. La posibilidad de estudiar alotipos en C3 permitió reconocer que todos los afectados tenían el alotipo de los homocigotos y se acepta el mecanismo Lyon:¹⁸ no expresión de un alelo. El grupo de estos deficientes no muestra ninguna susceptibilidad aumentada a las infecciones. El mismo grupo de Alper,¹⁹ ha encontrado un paciente con déficit de C3, pero en donde existe una conversión anormal de C3 a C3_i amén de una disminución de C3. En este caso, el paciente exhibe una larga historia de infecciones: 28 admisiones al hospital en 25 años, debidos a 11 episodios de otitis o mastoiditis, cinco operaciones otorrinolaringológicas, dos sinusitis, neumonía, bronconeumonía, abscesos auriculares, septicemia por estreptococos y meningococcemia. La adición de C3 purificado no restablece las funciones inmunológicas interferidas: acción bactericida e inducción de la quimiotaxis de los leucocitos normales, la fagocitosis o la actividad hemolítica; la adición de suero normal restablece completamente las funciones, lo que

ha hecho pensar que se trata de una deficiencia en una proteína estabilizadora de C3 o del inhibidor de una proteasa que transforma a C3 a C3_i. Sin relación, aparente con el cuadro patológico, existe además en este paciente síndrome de Klinefelter.

Déficits en C4:

Torisu y cols.²⁰ han descrito en 1970, tres casos de hipocomplementemias en C4, tan drásticas (0.008% de los niveles normales) que casi podrían considerarse como verdaderas acomplementemias; el defecto está localizado exclusivamente a C4 y puede restablecerse la actividad hemolítica por la adición de C4 purificado. El mecanismo de la deficiencia parece radicar en el poder inactivante del suero de los afectados, hacia C4; los estudios de inmunoelectroforesis no revelan ninguna anomalía en la proteína descrita como β_{1B} que funcionalmente equivale a C4. En los 3 casos se descartó la posibilidad de que los niveles tan bajos de C4 fueran debidos a la ausencia del inactivador fisiológico de C4 que puede, en los casos de edema angioneurótico hereditario, inactivar a C4 y C2. Las posibilidades de que se produzca un C4 inactivo hemolíticamente, por una mutación o que fuera el resultado de una carencia de substancias represoras del inactivador de C4, son algunas de las consideraciones actualmente en investigación.

Deficiencia en C5:

Miller y Nilsson²¹ en 1970, han descrito una niña de 7 meses de edad con historia de numerosas infecciones bacterianas y que en los ensayos de fagocito-

sis con partículas de levaduras y de la inducción de fagocitosis en cámaras de Boyden, reveló una deficiencia de aproximadamente el 40-60%. El defecto puede desaparecer si se agrega suero normal, C5 purificado, suero de ratón CBA (normal) pero no lo hace el suero de ratón A/J (deficiente, por ausencia completa de C5).

La determinación inmunológica de C5 no reveló ninguna deficiencia en el paciente y en los 15 parientes con el defecto. La administración de plasma fresco a la enferma, ha mejorado el cuadro clínico y han desaparecido las infecciones.

Durante la evolución clínica se ha encontrado un exantema, que posteriormente ha desaparecido; un segundo caso con una dermatosis inflamatoria ha demostrado el mismo defecto en C5. Dada la normalidad de las cantidades en C5, no sería remoto que se encontrara una deficiencia en otra proteína estabilizadora o necesaria para la correcta función de C5.

El campo de las hipocomplementemias ofrece ejemplos muy valiosos de los "experimentos de la naturaleza" que han contribuido poderosamente al mejor conocimiento de las funciones del C; ilustra la importancia de sus componentes y subcomponentes en parámetros inmunológicos y sugiere la posibilidad de intervención en otras enfermedades. Así, en el caso del edema angioneurótico hereditario, el defecto ha sido localizado en el inhibidor fisiológico de C1_s. Sin embargo, la persistencia de los defectos y la ocurrencia al parecer errática del cuadro clínico, hacen que no se pueda considerar a la deficiencia como

la explicación completa para la enfermedad señalada.

REFERENCIAS

1. Silverstein, A. M.: *Essential hypocomplementemia: report of a case*. Blood 16: 1338, 1960.
2. Rother, U. y Rother, K.: *Über einen angeborenen Komplement-Defekt bei Kaninchen*. Z. Immunitäts. 121: 224, 1961.
3. Erickson, R. P.; Tachibana, D. K.; Herzenberg, L. A., y Rosenberg, L. T.: *A single gene controlling hemolytic complement and a serum antigen in the mouse*. J. Immunol. 92: 611, 1964.
4. Donaldson, V. H. y Evans, R. R.: *A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema*. Am. J. Med. 35: 37, 1963.
5. Müller-Eberhard, H. J.: *Chemistry and reaction mechanism of complement*. En: *Advances in Immunology*. New York, Academic Press. 1968, Vol. 8, p. 1.
6. Hyde, R. R.: *Complement-deficient guinea-pig serum*. J. Immunol. 8: 267, 1923.
7. Amoroso, E. C.: *Histology of the placenta*. Brit. Med. Bull. 17: 81, 1961.
8. Hässig, A.; Borel, J. F.; Ammann, P.; Thöni, M., y Büttler, R.: *Essentielle Hypokomplementämie*. Path. Microbiol. 27: 542, 1964.
9. Klemperer, M. R.; Woodworth, H. C.; Rosen, F. S., y Austen, K. F.: *Hereditary deficiency of the second component of complement (C₂) in man*. J. Clin. Invest. 45: 880, 1966.
10. Cooper, N. R.; ten Bensel, R., y Kohler, P. F.: *Studies of an additional kindred with hereditary deficiency of the second component of human complement (C₂) and description of a new method for the quantitation of C₂*. J. Immunol. 101: 1176, 1968.
11. Jonsen, J. y Kass, E.: *Agammaglobulinemia. Report of titrations of complement components in a case*. Acta path. microb. Scand. 41: 393, 1957.
12. Gewurz, H.; Pickering, R. J., y Good, R. A.: *Complement and complement activities in diseases associated with repeated infections and malignancy*. Int. Arch. Allergy. 33: 368, 1968.
13. Gewurz, H.; Pickering, R. J.; Christian, C. L.; Snyderman, R.; Mergenhagen, S. E., y Good, R. A.: *Decreased C₁q protein concentration and agglutinating*

- activity in agammaglobulinaemia syndromes: an inborn error reflected in the complement system. *Clin. Exp. Immunol.* 3: 437, 1968.
14. O'Connell, E. J.; Enriquez, T.; Linman, J. W.; Gleich, G. J. y McDuffy, F. C.: *Swiss-type agammaglobulinemia associated with an abnormality of the inflammatory response*. *J. Pediatr.* 69: 681, 1966.
 15. Jacobs, J. C.; de Capoa, A.; McGilvray, E.; Morse, J. H.; Schullinger, J. N.; Blanc, W. A.; Heird, W. C.; Miller, O. J.; Rossen, R. D. y Walzer, R. A.: *Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of Swiss-type agammaglobulinemia*. *Lancet* 1: 499, 1968.
 16. Torisu, M.; Arata, M.; Sonozaki, H. y Majima, H.: *C₃ deficient human sera with a β 1c precipitin line*. *J. Immunol.* 99: 629, 1967.
 17. Alper, C. A.; Propp, R. P.; Klempe-
rer, M. R. y Rosen, F. S.: *Inherited deficiency of the third component of human complement (C₃)*. *J. Clin. Invest.* 48: 553, 1969.
 18. Lyon, M. F.: *Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.)*. *Nature* 190: 372, 1961.
 19. Alper, C. A.; Abramson, N.; Johnston, R. B.; Jandl, J. H. y Rosen, F. S.: *Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third component of complement (C₃)*. *New Eng. J. Med.* 282: 349, 1970.
 20. Torisu, M.; Sonazaki, H.; Inai, S. y Arata, M.: *Deficiency of the fourth complement in man*. *J. Immunol.* 104: 728, 1970.
 21. Miller, M. E. y Nilsson, U. R.: *A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C₅)*. *New Eng. J. Med.* 282: 354, 1970.
-