



CARTA AL EDITOR

Enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* serogrupo 29E y deficiencia de C5

Invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup 29E and C5 deficiency

Sr. Editor:

En el número de ANALES DE PEDIATRÍA de enero del 2013 comunicamos el caso de una paciente de 17 meses de edad diagnosticada de enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* del serogrupo 29E¹, de quien queremos comentar ahora el estudio inmunitario realizado después de ser dada de alta. Puesto que el serogrupo 29E es excepcional como causa de enfermedad invasora, se practicó un estudio inmunitario que demostró una marcada disminución de la capacidad hemolítica del suero, tanto por la vía clásica (CH50 ausente) como por la alternativa (AP50 ausente), con cifras normales de los factores C3 (106 mg/dl) y C4 (32 mg/dl) y una deficiencia de la fracción C5, al medir la concentración de los diferentes componentes de la vía terminal y mediante estudios funcionales con factor C5 purificado y cuantificando el complejo C5b-9 soluble en suero. En el estudio genético, se detectó una mutación en homocigosis (c.2607_2608delAA / p.Ser870ProfsX3), que es responsable de la generación de una proteína truncada de C5 sin actividad funcional.

El sistema del complemento, con más de 30 componentes, es un mecanismo esencial de la inmunidad innata y adaptativa, cuya función consiste en la opsonización, la quimiotaxis y la lisis celular y bacteriana. Todo ello sucede gracias a la activación en cascada de las diferentes proteínas que conforman el sistema del complemento mediante una de las 3 vías definidas, la vía clásica (C1qrs, C2 y C4), la vía alternativa (C3, factor B y properdina) o la vía de las lectinas (lectina de unión a la manosa), llegando a un punto común (C3b) y con la finalización de la fracción terminal del complemento (C5b-9) para dar lugar a un sistema molecular denominado complejo de ataque a la membrana.

Aunque no se conoce bien la prevalencia actual de la deficiencia primaria del complemento, por los pocos registros publicados, se estima que es de alrededor de un 0,03% en la población general². Hasta julio del 2013 se han

notificado en el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) 2.077 casos de inmunodeficiencias primarias, de los cuales el 13% corresponde al grupo de deficiencia del complemento, siendo la gran mayoría pacientes diagnosticados de angioedema hereditario por defecto C1 inhibidor³. La deficiencia de C5 se ha descrito en la literatura en alrededor de 50 pacientes⁴ y tan solo hay un caso notificado en el REDIP.

Los defectos de la vía terminal del complemento (C5b-9) se transmiten mediante herencia autosómica recesiva. El gen del factor C5 está localizado en el cromosoma 9q32,3 y tiene 41 exones, mientras que los genes de C6, C7 y C9 se encuentran en el cromosoma 5p13 y los de C8alfa y C8beta en el 1p32. Aunque se han descrito defectos combinados, en la mayoría de los casos se ve afectado un solo componente, preferentemente: el C5 y el C8 en la raza caucásica, el C6 en afroamericanos y el C9 en japoneses⁵. Tales deficiencias se asocian a infecciones por microorganismos encapsulados, invasoras y recurrentes, y se han comunicado hasta en el 39% de los pacientes con al menos un episodio de enfermedad meningocócica invasora; curiosamente, estos episodios son más leves y tienen una menor tasa de mortalidad⁶.

No hay unanimidad en la indicación de realizar un cribado sistemático de la función del complemento en los pacientes previamente sanos tras un primer episodio de enfermedad meningocócica invasora. La prevalencia de estas alteraciones presenta diferencias importantes según el país de estudio y se observan principalmente en pacientes con enfermedad recurrente o por serogrupos poco frecuentes (X, Y, Z, W135 y 29E). El cribado con la determinación de CH50 y AP50, y posterior caracterización molecular⁷, debe realizarse siempre, por tanto, en estas 2 situaciones, como también hay que considerarlo en los pacientes tras una primera infección por serogrupos habituales^{8,9}.

A pesar de no disponer de un tratamiento sustitutivo en la mayoría de los defectos del complemento, es importante identificar a estos pacientes para llevar a cabo una adecuada educación sanitaria de las familias en cuanto al rápido reconocimiento de procesos infecciosos, iniciar precozmente la antibioterapia e instaurar medidas profilácticas como la vacunación antimeningocócica conjugada tetravalente frente a los serogrupos A, C, Y y W135, y próximamente con la nueva vacuna frente al serogrupo B, el más prevalente en nuestro medio^{5,10}, al igual que frente a los otros 2 microorganismos, neumococo y *Haemophilus influenzae* serotipo b, causantes de enfermedad invasora y meningitis.

Bibliografía

1. Rius Gordillo N, Fernández San José C, González Peris S, Moraga-Llop FA. Enfermedad invasora por meningococo del serogrupo 29E. *An Pediatr*. 2013;78:68–9.
2. Morley BJ, Walport MJ. The complement system. En: Morley BJ, Walport MJ, editores. *The complement facts book*. New York: Academic Press; 2000. p. 7–22.
3. Red Española de Inmunodeficiencias Primarias. España en cifras en julio de 2013 [consultado 11 Jul 2013]. Disponible en: www.redip.org.es
4. Schejbel L, Fadnes D, Permin H, Lappegård KT, Garred P, Mollnes TE. Primary complement C5 deficiencies –molecular characterization and clinical review of two families. *Immunobiology*. 2013;218:1304-10.
5. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011;48:1643–55.
6. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:108–23.
7. Owen EP, Leisegang F, Whitelaw A, Simpson J, Baker S, Würzner R, et al. Complement component C5 and C6 mutation screening indicated in meningococcal disease in South Africa. *S Afr Med J*. 2012;102:525–7.
8. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:189–94.
9. Hackett SJ, Flood TJ. Selective screening for complement deficiencies in patients with meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:87–8.
10. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editores. *Primary Immunodeficiency diseases*. Berlín: Springer; 2008. p. 242–3.

N. Rius Gordillo^a, C. Fernández-San José^a,
A. Martín-Nalda^a, F.A. Moraga-Llop^{a,*},
M. Hernández-González^b y P. Soler-Palacín^a

^a *Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^b *Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es (F.A. Moraga-Llop).