

# Dèficit de C2 com a diagnòstic infreqüent d'immunodeficiència

Marta Barea-Domínguez, Maria Pinyot-Garriga, Marina Fenoy-Alejandre, Josep Quilis-Esquerra

Servei de Pediatria. Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa (Barcelona)

## RESUM

**Introducció.** El dèficit de complement C2 (DC2) és una immunodeficiència que predispesa a infeccions bacterianes que poden ser greus.

**Cas clínic.** Es presenta el cas d'un nen de 15 anys diagnosticat de DC2 en el context de tres ingressos per infeccions invasives causades per bacteris encapsulats, tots amb evolució favorable. Es fa l'estudi d'immunodeficiències, en què es detecta una alteració genètica compatible amb DC2 tipus 1. El pacient va seguir una evolució correcta, sense infeccions i sense presentar manifestacions de malaltia autoimmunitària o altres complicacions, amb un calendari vacunal actualitzat.

**Comentari.** En pacients amb infeccions bacterianes recurrents i/o invasives s'ha de fer un estudi complet d'immunodeficiències, incloent-hi els defectes del complement. El diagnòstic precoç permet una protecció vacunal correcta, per prevenir i reduir la incidència d'infeccions bacterianes potencialment greus o invasives, a més de vigilar l'aparició de signes i símptomes de malaltia autoimmunitària.

**Paraules clau:** Dèficit de complement C2. Immunodeficiència. Malaltia autoimmunitària.

## DÉFICIT DE C2 COMO DIAGNÓSTICO INFRECUENTE DE INMUNODEFICIENCIA

**Introducción.** El dèficit de complemento (DC2) es una inmunodeficiencia que predispone a infecciones bacterianas que pueden ser graves.

**Caso clínico.** Se presenta el caso de un niño de 15 años diagnosticado de DC2 a raíz de tres ingresos por infecciones invasivas causadas por bacterias encapsuladas, todas ellas con evolución favorable. Se realiza el estudio de inmunodeficiencias donde se detecta una alteración genética compatible con DC2 tipo 1. El paciente ha tenido una correcta evolución, sin infecciones y sin presentar manifestaciones de enfermedad autoinmune u otras complicaciones, con un calendario vacunal actualizado.

**Comentario.** En pacientes con infecciones bacterianas recurrentes y/o invasivas se realizará un estudio completo de inmunodeficiencias incluyendo los defectos del complemento. El diagnóstico precoz permite una correcta protección vacunal para prevenir y reducir la incidencia de infecciones bacterianas potencialmente graves o invasivas. Es importante realizar un seguimiento clínico adecuado,

una prevención de infecciones mediante la vacunación y vigilar la aparición de signos y síntomas de enfermedad autoinmune.

**Palabras clave:** Dèficit de complement. Complemento C2. Immunodeficiencia. Enfermedad autoinmunitaria.

## C2 DEFICIT AS AN INFREQUENT DIAGNOSIS OF IMMUNODEFICIENCY

**Introduction.** C2 deficiency (C2D) is an immunodeficiency that predisposes to severe bacterial infections.

**Case report.** The case of a 15-year-old boy diagnosed with C2D following three admissions for invasive infections caused by encapsulated bacteria is presented. Immunodeficiency evaluation disclosed a genetic alteration compatible with C2D type 1. The patient had a favorable clinical course, without infections and without presenting manifestations of autoimmune disease or other complications with an updated vaccination schedule.

**Comments.** In patients with recurrent and/or invasive bacterial infections a complete immunodeficiency evaluation should be performed, including complement defects. Early diagnosis allows proper vaccine protection to prevent and reduce the incidence of potentially serious or invasive bacterial infections. It is important to have proper clinical follow-up, prevention of infections through vaccination, and monitoring for the onset of signs and symptoms of autoimmune disease.

**Key words:** Complement deficiency. Complement C2. Immunodeficiency. Autoimmune disease.

## Introducció

Els dèficits del complement (DC) són una forma rara d'immunodeficiències primàries, probablement infradiagnosticats. Es manifesten en forma d'infeccions bacterianes recurrents, malalties autoimmunitàries o lesió renal aguda, depenent del component del complement defectuós.

La prevalença actual estimada del dèficit del complement és del 0,03% en la població general i representen el 5% de les immunodeficiències primàries diagnosticades<sup>1</sup>. El dèficit del factor C2 (DC2) és un dels més freqüents (en homozigosi)<sup>2</sup>.

Aquest treball va ser presentat en format pòster al II Congrés digital de l'Associació Espanyola de Pediatria (juny 2021).

Correspondència: Marta Barea Domínguez  
Servei de Pediatria. Hospital de Terrassa  
Ctra. Torrebónica, s/n. 08227 Terrassa  
martabaread@gmail.com

Treball rebut: 06.04.2022  
Treball acceptat: 16.01.2023

Barea-Domínguez M, Pinyot-Garriga M, Fenoy-Alejandre M, Quilis-Esquerra J.  
Dèficit de C2 com a diagnòstic infreqüent d'immunodeficiència.  
Pediatr Catalana. 2023;83(2):52-4.

El DC2 té una prevalença d'entre 5-10/100.000 persones al nostre entorn<sup>3</sup> i se'n coneixen dos tipus: tipus 1, associat a una deleció al gen C2 en el cromosoma 6; i el tipus 2, associat a un grup heterogeni de mutacions.

És un factor de susceptibilitat important a presentar infeccions per bacteris encapsulats (*Streptococcus pneumoniae* 52% i *Staphylococcus aureus* 13%) i malaltia reumàtica<sup>4-5</sup>, encara que no s'ha trobat correlació entre si<sup>5</sup>.

## Cas clínic

Es presenta el cas d'un nen de 15 anys diagnosticat de DC2 en el context de tres ingressos per infeccions invasives causades per bacteris encapsulats.

El primer ingrés va ser als 11 mesos, per cel·lulitis orbitària esquerra amb cultius negatius. Es va resoldre amb antibioteràpia endovenosa.

El segon va ser als 6 anys, per síndrome febril sense focus amb elevació de reactants de fase aguda i radiografia de tòrax normal, i es va obtenir un hemocultiu positiu a *S. pneumoniae*. Es va iniciar antibioteràpia dirigida i durant l'ingrés va desenvolupar una cel·lulitis preseptal amb confirmació per imatge (tomografia computada). L'evolució va ser favorable.

L'ingrés següent va ser als 7 anys, per síndrome febril amb rinorrea purulenta i sospita analítica d'infecció bacteriana greu. Es va iniciar antibioteràpia empírica. Va presentar hemocultiu positiu a *S. pneumoniae* amb evolució posterior favorable.

Davant d'un pacient amb dos episodis de cel·lulitis orbitària i dues bacterièmies per pneumococ, es decideix iniciar un estudi de forma ambulatoria. Es perd el seguiment per problemàtica social familiar, fet que endarrerix el diagnòstic. Finalment, quan es fa l'estudi no presenta citopènies, amb immunoglobulines, subclasses, estudi d'isohemaglutinines, anticossos vacinals (antitetànica i antidiftèrica) i anticòs antipolisacàrid pneumocòccic específic normals. Es fan estudis del complement, que mostren C1q, C3 i C4 normals amb CH50 indetectable.

Es fa l'estudi de la via alternativa del complement, amb AH50 normal. Davant la sospita de DC2 es fa un estudi molecular amb seqüenciació completa del gen C2, que conclou deleció en homozigosi de 28 nucleòsids que provoca pèrdua de l'exó 6, compatible amb DC2 tipus 1<sup>6</sup>.

S'amplia la cobertura vacunal amb antimeniogocòccica B, tetravalent i pneumocòcciques 23 i 13-valent. Des de llavors, el pacient no ha presentat altres processos infecciosos bacterians greus, ni clínica de malaltia autoimmunitària.

## Discussió

El sistema del complement té un paper crucial en la defensa contra agents infecciosos i en la modulació de la resposta immunitària adaptativa, i això explica la variabilitat de les seves manifestacions clíniques.

Si bé s'han descrit casos de DC2 asimptomàtics, és una immunodeficiència de prevalença similar a la immunodeficiència comuna variable i predispesa a infeccions bacterianes que poden ser greus. La clínica infecciosa se sol iniciar durant les dues primeres dècades de la vida.

Els pacients amb DC tenen un risc important i molt variable de malaltia autoimmunitària; així, el 90% dels pacients amb deficiència de C1q presenten malaltia autoimmunitària, mentre que els pacients amb DC2 la desenvolupen en un 10-40% de casos<sup>3,4,6</sup>. Al grup de DC2 descrit per Jönsson et al. la prevalença és elevada: el 25% dels pacients amb lupus eritematós sistèmic (LES) o similar a LES, i en el 18% malaltia del teixit connectiu o vasculitis cutània<sup>4-5</sup>.

Els casos de LES en pacients amb DC es caracteritzen per un inici precoç, menys afectació sistèmica i manifestacions cutànies freqüents. La gravetat de dany orgànic crònic és principalment per dany cardiovascular, independentment d'altres manifestacions reumatològiques<sup>3, 5-6</sup>. El pacient no ha presentat cap manifestació clínica ni analítica d'autoimmunitat, fins ara.

El diagnòstic precoç, les immunitzacions sistemàtiques contra bacteris encapsulats, la profilaxi antibiòtica i la detecció precoç de les complicacions són essencials per reduir els processos infecciosos i millorar la qualitat de vida d'aquests pacients.

Els pacients amb DC2 mantenen la capacitat d'opsonització i quimiotaxi, encara que amb una clara disminució d'intensitat respecte a controls sans. La tendència al control de les infeccions bacterianes recurrents en pacients pediàtrics amb DC2 referits en la literatura suggereix que la immunitat adquirida i la via alternativa del complement podrien compensar aquest defecte<sup>4</sup> i explicaria l'eficàcia de les vacunacions en el control de la susceptibilitat a infeccions.

La majoria dels pacients presenten una resposta vacunal correcta amb nivells mantinguts d'anticossos pneumocòccics durant cinc anys; això indica un efecte clarament protector de la vacunació contra infeccions per bacteris encapsulats<sup>4</sup>. Alguns autors descriuen hipogammaglobulinèmia en pacients amb DC2, no present en aquest cas, en què les xifres van ser normals.

Encara que alguns autors recomanen la profilaxi antibiòtica perllongada en pacients amb DC2, la immunització adequada la pot fer innecessària, de manera que en aquest cas es va decidir optar, gràcies a l'estabilitat clínica, per la immunització activa i el seguiment clínic periòdic, amb resultats satisfactoris.

Cal no perdre de vista, assegurant un seguiment clínic adequat, la possible aparició en l'edat adulta de signes i símptomes de malaltia autoimmunitària.

---

### Bibliografia

1. El Sissy C, Rosain J, Viera-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, et al. Clinical and genetic spectrum of a large cohort with total and subtotal complement deficiencies. *Front Immunol.* 2019;10:1936.
2. Rius Gordillo N, Fernández-San José C, Martín-Nalda A, Moraga-Llop FA, Hernández-González M, Soler-Palacín PI. Enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* serogrupo 29E y deficiencia de C5. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(2):130-1.
3. Cos Padrón Y, Marsán Suárez V, Villaescusa Blanco R, Macías Abraham C. Deficiencias de los componentes de las vías de activación clásica y alternativa del sistema del complemento. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2006;22(1).
4. Jönsson G, Lood C, Gullstrand B, Holmström E, Selander B, Braconier JH, et al. Vaccination against encapsulated bacteria in hereditary C2 deficiency results in antibody response and opsonization due to antibody-dependent complement activation. *Clin Immunol.* 2012;144(3):214-27.
5. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden. Frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):23-34.
6. Gaschnard J, Levy C, Chrabieh M, Boisson B, Bost-Bru C, Darger S, et al. Invasive Pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):244-51.