



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA SOARES RIBEIRO

***Doença Meningocócica:
quando investigar défice de complemento?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. SÓNIA CRISTINA GASPAR DE LEMOS
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

MARÇO 2017

Doença Meningocócica:

quando investigar déficit de complemento?

**Doença Meningocócica:
quando investigar défice de complemento?**

Aluna

Ana Rita Soares Ribeiro

Estudante de 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ORCID ID

0000-0002-6565-6460

Correio eletrónico

ritaribeiro15@gmail.com

Orientadora

Dra. Sónia Cristina Gaspar de Lemos

Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Co-orientadora

Professora Doutora Guiomar Gonçalves de Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Trabalho final de 6º ano, apresentado à Universidade de Coimbra como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica da Dra. Sónia Lemos e co-orientação da Professora Doutora Guiomar Oliveira.

Sumário

Resumo.....	5
Lista de abreviaturas.....	6
1. Introdução.....	8
2. Estrutura e função do complemento	10
2.1. Vias de ativação.....	10
3. Défices primários do complemento.....	13
3.1. Prevalência e variação geográfica	13
3.2. Hereditariedade	15
4. Relação do complemento com a doença meningocócica	16
4.1. Características clínicas	17
4.2. Rastreamento: seletivo ou universal?.....	22
4.3. Diagnóstico.....	23
5. Atitudes recomendadas.....	25
5.1. Profilaxia antibiótica	25
5.2. Vacinação.....	26
6. Prognóstico.....	28
7. Perspetivas futuras.....	29
8. Considerações finais.....	30
Agradecimentos.....	32
Referências	33

Resumo

O déficit hereditário de complemento é uma imunodeficiência primária rara, associada a risco elevado de doença invasiva meningocócica (DIM) grave e/ou recorrente. Apesar de não existir tratamento curativo, os doentes beneficiam de um diagnóstico tão precoce quanto possível, de modo a terem acesso a profilaxia dirigida e aconselhamento genético.

Atualmente, preconiza-se o rastreio seletivo, dirigido a doentes com determinados fatores de risco: infeção por serogrupos menos comuns (Y,X,W-135); antecedentes pessoais de infeções bacterianas recorrentes, de localização variável ou de tratamento difícil; história familiar de DIM ou morte precoce de um familiar com características de sépsis por *N.meningitidis*; DIM fulminante. A revisão de casos clínicos descritos na literatura evidenciou casos de deficiência do complemento em doentes com DIM por serogrupos comuns e história familiar não suspeita.

Em suma, é de considerar o rastreio de déficit de complemento após o primeiro episódio de DIM em todas as crianças e jovens com idade igual ou superior a 2 anos, independentemente do serogrupo e da história familiar. Os testes CH50 e AP50 representam uma forma simples e acessível de diagnosticar o máximo de famílias afetadas e instituir medidas profiláticas que poderão salvar vidas.

A presente revisão da literatura teve como objetivo facilitar a identificação de crianças e jovens com eventual déficit de complemento. É apresentado o estado da arte, desde a suspeita clínica até ao tratamento profilático e à manutenção da qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença meningocócica; Meningite; Meningococémia; Déficit de complemento; CH50; AP50

Lista de abreviaturas

aHUS - Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

C1-INH – Inibidor de C1

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

DGS – Direção-Geral de Saúde

DIM – Doença Invasiva Meningocócica

GNMP - Glomerulonefrite Membranoproliferativa

HAE – Angioedema Hereditário

IDP – Imunodeficiência Primária

IUIS – União Internacional de Sociedades de Imunologia

LAD – Deficiência da Adesão Leucocitária

LES – Lupus Eritematoso Sistémico

MAC – Complexo de Ataque à Membrana

MBL – *mannose-binding lectin*

Men ACWY – Vacina tetravalente conjugada contra *N.meningitidis* dos grupos A, C, W e Y

Men B – Vacina contra *N.meningitidis* do grupo B

MGF – Medicina Geral e Familiar

PCR – Proteína C-Reativa

Pn23 – vacina de 23 valências contra *S.pneumoniae*

PNV – Programa Nacional de Vacinação

SNS – Serviço Nacional de Saúde

1. Introdução

O déficit hereditário de complemento é uma entidade relativamente rara. Estima-se que corresponda a 5% das imunodeficiências primárias (IDP) [1]. Por esse motivo, há uma tendência ao subdiagnóstico e à desvalorização por parte da comunidade médica. Os doentes são frequentemente identificados apenas na adolescência ou idade adulta, quando todos beneficiariam de um diagnóstico e orientação precoces [1,2].

Uma das associações mais conhecidas é o aumento do risco de infecção por *Neisseria meningitidis* em pessoas com déficit de componentes finais do complemento (C5 a C9) ou de properdina. Concretamente, estes doentes são mais suscetíveis a doença invasiva meningocócica (DIM), que inclui meningite meningocócica e meningococemia [3–5].

As consequências da DIM são imprevisíveis e eventualmente devastadoras, mesmo nos casos esporádicos. Os doentes com envolvimento sistémico significativo são os mais afetados. Necessitam habitualmente de internamento nos cuidados intensivos, devido a choque séptico, coagulação intravascular disseminada (CID) e difícil recuperação hemodinâmica. Nos casos mais graves, a DIM apresenta-se como fulminante e pode levar à gangrena das extremidades, falência multiorgânica e morte em poucas horas [6]. Os doentes que têm uma evolução favorável têm risco de complicações da DIM, como surdez neurossensorial, convulsões, déficit motor, déficit cognitivo e problemas de comportamento e carecem de seguimento em contexto ambulatorio [7]. Deste modo, é crucial o diagnóstico e tratamento precoces de todos os casos de DIM [6,7].

Seguindo o mesmo princípio, uma criança com tendência a DIM recorrente, de gravidade variável, terá necessidade a longo prazo de medidas personalizadas, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida e a dos seus familiares. Entre as medidas terapêuticas, estão

a profilaxia da recorrência infecciosa, a vacinação contra vários serogrupos de *N. meningitidis* e investigação genética de parentes assintomáticos [4].

Concluindo, com o presente trabalho de revisão, pretende-se contribuir para a sistematização do conhecimento sobre este tema, em particular associação entre DIM e deficiências do complemento. A suspeição clínica perspicaz e atempada será essencial ao processo diagnóstico, que proporcionará a estas crianças a melhor qualidade de vida possível.

2. Estrutura e função do complemento

O sistema do complemento é uma parte essencial da imunidade inata. Engloba dezenas de proteínas, codificadas por mais de 45 genes, situados em diferentes cromossomas [5]. Estas proteínas são produzidas pelos hepatócitos, entrando em circulação na forma inativa. Perante a ameaça de um agente patogénico, ocorre a ativação sucessiva do complemento. Os componentes ativados vão contribuir, precocemente e de forma coordenada, para a eliminação dos microrganismos. Desde a opsonização e lise de bactérias, vírus e fungos até à eliminação de fragmentos apoptóticos e células necróticas do hospedeiro, o complemento sinaliza, prepara e torna a fagocitose eficaz [4].

Tradicionalmente catalogado na imunidade inata, tem como características a atuação precoce, inespecífica e robusta – é um sistema biológico claramente privilegiado do ponto de vista evolutivo. No entanto, o papel do complemento na resposta imune continua a surpreender: hoje sabemos que também atua como ponte para a imunidade adaptativa - aumenta a resposta e memória dos linfócitos B e regula a atividade dos linfócitos T [4,8,9].

2.1. Vias de ativação

A cascata do complemento pode ser iniciada, separadamente, por 3 vias: a via clássica, a via da lectina e a via alternativa (Fig. 1). Independentemente da via de iniciação, uma vez ativado, o complemento cumpre 3 funções principais: a primeira é o aumento da inflamação, devido à formação de anafilotoxinas pró-inflamatórias (C4a, C3a e C5a); a segunda é a opsonização do microrganismo, devido à produção de opsoninas em grande quantidade (C3b), que vai

permitir a fagocitose pelos macrófagos; a última é a lise direta das bactérias, tarefa específica da via final do complemento - também designada por *membrane-attack complex* (MAC), com os elementos C5b, C6, C7, C8 e C9. Concretamente, o MAC provoca a abertura de poros na membrana celular da bactéria, levando à citólise [3,4,8].

De uma forma mais detalhada, a via clássica é constituída pelos elementos C1q, C1r, C1s, C2 e C4. Para ser ativada, é necessária a ligação de um anticorpo (IgM, IgG1, IgG2 ou IgG3) ou da proteína C-reativa (PCR) a um antígeno. O complexo imune resultante é reconhecido por C1q, ativando a via clássica. A cascata de reações que se segue permite obter a enzima C3 convertase, cuja função é clivar C3 em C3a e C3b. A molécula C3b é central no complemento – para além de permitir a opsonização, marca a transição das três vias de iniciação para a via final comum. É neste momento que se forma o MAC, crucial à eliminação bacteriana, como referido acima [3,4,8].

A via da lectina é semelhante à via clássica, exceto no seu início. Em vez de um complexo imune, é a presença de determinados monossacarídeos (na superfície do microrganismo) que desencadeia a cascata. Nesta via, a proteína *mannose-binding lectin* (MBL) liga-se à manose (e a outros monossacarídeos) e ativa proteases denominadas *mannose-binding lectin-associated serine protease* (MASP), com o objetivo de formar C3 convertase. A restante via é paralela à via clássica, originando C3b (a opsonina mais relevante) e terminando igualmente na via final do complemento, ou seja, a formação do MAC [3,4,8].

Por último, existe a via alternativa. Esta via utiliza a proteína C3b oriunda quer da via clássica, quer da via da lectina (ou até da hidrólise espontânea de C3). Quando C3b se liga à superfície de um organismo patogénico e se associa ao fator B, surge um novo tipo de C3 convertase. Embora a estrutura seja diferente da C3 convertase das outras vias, a sua atividade

resulta igualmente nos produtos C3a (pró-inflamatório) e C3b (opsoniza a bactéria e amplifica a via alternativa). A síntese concomitante de C5 convertase é essencial à fase final da cascata – a integração do MAC [3,4,8].

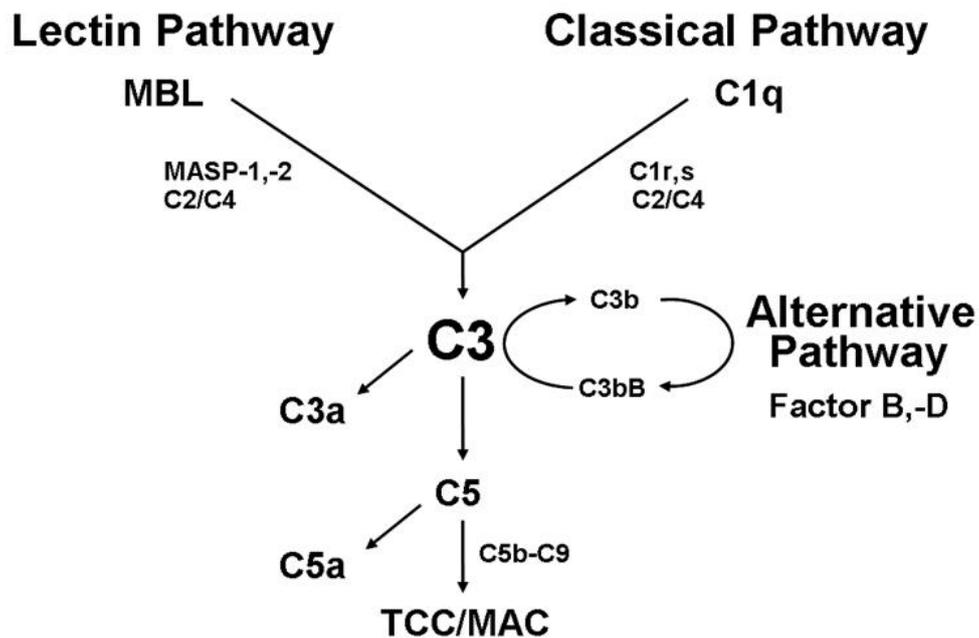


Figura 1. Representação esquemática das três vias do complemento
Adaptado de [10]

MBL, *mannose-binding lectin*; MASP, serina protease associada a MBL; TCC, complexo terminal do complemento; MAC, complexo de ataque à membrana.

3. Défices primários do complemento

A primeira deficiência ligada ao complemento foi descoberta em 1909, em porquinhos-da-índia [11]. O primeiro caso em seres humanos foi reportado na década de 60 e consistia em déficit de C2, num adulto do sexo masculino [12]. Desde essa altura até ao presente, já foram descritas deficiências genéticas em todos os elementos do complemento, incluindo recetores e moléculas reguladoras [13].

3.1. Prevalência e variação geográfica

A deficiência de complemento pertence ao vastíssimo grupo das imunodeficiências primárias (IDP). Atualmente, estão descritos mais de 200 tipos de IDP. Estão bem caracterizados na literatura do ponto de vista clínico, laboratorial, molecular e genético [14]; correspondem na sua maioria a doenças monogénicas [15].

Estima-se que a prevalência global de IDP seja de 1:1200 (excluindo déficit seletivo de IgA), segundo estudos populacionais nos EUA [16,17]. A prevalência tem vindo a aumentar, devido à descoberta incessante de novas IDP e aumento da disponibilidade de meios diagnósticos [18].

No contexto atual, os défices hereditários de complemento representam 1-6% das imunodeficiências primárias [19]. Calcula-se que estejam presentes em 0.03% da população em geral. Este valor exclui défices parciais de complemento, frequentemente assintomáticos,

como déficit parcial de C4 (0,4% da população) e déficit parcial de MBL (5% da população) [20].

Dentro das deficiências do complemento, a ausência de C2 é a mais comum, ocorrendo em 1:20 000 pessoas [1]. A falta de inibidor de C1 (C1-INH), responsável pelo angioedema hereditário, está presente em 1:50 000 indivíduos [21].

A nível genético, o déficit de um fator do complemento é causado por uma de inúmeras mutações possíveis, localizadas em dezenas de genes. Consequentemente, é expectável que a distribuição mundial obedeça a padrões geográficos [22]. Alguns desses padrões foram já revelados, quer por estudos de prevalência alélica em dadores de sangue saudáveis [22,23], quer pela investigação do *status* de complemento nos casos de DIM ocorridos numa determinada região [24,25].

Como primeiro exemplo, a frequência de déficit de C9 no Japão é relativamente elevada, correspondendo a 0,095% da população local [23]. Um estudo semelhante mas de menores dimensões, em Israel, concluiu que a prevalência de déficit de C7 seria de 0,27%, nomeadamente em judeus de origem marroquina [22]. Paralelamente, a investigação de doentes com DIM numa região da África do Sul revelou déficit de C5 em 9% e de C6 em 18,5% dos casos. De notar que todos os doentes tinham ascendência africana [26]. Estes dados apoiam a suspeita pré-existente da associação de déficit de C6 e doentes de ascendência negra, bem como défices de C7 / C8 e doentes de ascendência caucasiana [27].

3.2. Hereditariedade

As deficiências de complemento são transmitidas de forma autossômica recessiva, com três exceções: o déficit de properdina (transmissão ligada ao X), o déficit de C1-INH e o déficit de fator B (ambas autossômicas dominantes) [1,5].

Os portadores heterozigóticos das formas autossômicas recessivas são assintomáticos, pois se apenas um alelo está afetado, não se verifica ausência completa da proteína em causa. Aparentemente, a quantidade ou atividade está reduzida, mas é suficiente para manter a imunocompetência. Estes indivíduos são habitualmente identificados como portadores aquando da investigação genética de um familiar homozigótico [3,28,29].

A realização de uma história clínica completa, com antecedentes pessoais e familiares detalhados, é fundamental. Poderá orientar-nos no sentido de se tratar de um déficit autossômico recessivo ou ligado ao X. No caso de ser ligado ao X (déficit de properdina), o genograma típico mostrará apenas indivíduos do sexo masculino afetados, ao longo das gerações [30–32].

4. Relação do complemento com a doença meningocócica

Genericamente, deficiências de complemento manifestam-se por aumento da suscetibilidade a infecções e/ou risco de doenças autoimunes [1,3].

Existem, no entanto, associações mais específicas.

Défices da via clássica estão particularmente associados a lupus eritematoso sistémico (LES) em caucasianos. Estima-se que 1% destes doentes apresentem défice de C2, o que se traduz pelo aparecimento precoce de LES, afetando ambos os sexos [33,34].

Por outro lado, a destacar no âmbito desta revisão, défices da via final ou da via alternativa são fatores de risco declarados para infeção por *N. meningitidis*. Destes, são os défices do MAC (C5 a C9) e de properdina que possuem maior importância clínica [1,3,4]. Ao todo, estima-se que 20% dos doentes com DIM possam ter um défice de complemento [35–37].

São conhecidas outras associações entre genética e clínica, nomeadamente défice de C1-INH e angioedema hereditário (HAE); défice de fator H e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou síndrome hemolítico urémico atípico (aHUS); défice dos recetores CR3/CR4 e deficiência da adesão leucocitária (LAD); défice da proteína inibidora do MAC - CD59 - e hemoglobinúria paroxística noturna [3,4].

4.1. Características clínicas

Historicamente, a suspeita de déficit de complemento surge quando uma criança pequena desenvolve infecções bacterianas de repetição ou difíceis de controlar.

O déficit de complemento associa-se principalmente a infecções por bactérias encapsuladas, como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Nestas infecções, a imunidade inata tem um papel fundamental – não só no reconhecimento e opsonização das bactérias para posterior fagocitose pelos macrófagos, como também na lise direta das mesmas [1,3,4,16,36,38–40].

Relativamente à DIM associada a déficit de MAC ou de properdina, é comum ser causada por serogrupos pouco frequentes, como Y e W-135 [3,4,41]. Se a deficiência for num dos componentes do MAC, as infecções são habitualmente recorrentes e de gravidade ligeira a moderada, com uma taxa de mortalidade baixa (comparativamente à DIM esporádica) [3,4]. Pelo contrário, na deficiência de properdina, as infecções são graves, muitas vezes fulminantes, com uma taxa de mortalidade entre 34% e 63% [36,42,43].

Além do serogrupo, deve ter-se em conta a idade da infeção meningocócica. As DIM adquiridas na comunidade têm o pico de incidência entre os 6 meses e os 2 anos. Este período da vida caracteriza-se pela diminuição dos níveis de anticorpos transplacentários e por um sistema imunitário adaptativo ainda imaturo [44]. Neste sentido, a ocorrência de DIM após os 2 anos de idade (sobretudo após os 5 anos), sugere déficit de complemento, hereditário ou adquirido [45–48].

A tabela 1 sumariza os dados de 44 doentes com DIM e deficiência primária do complemento comprovada, descritos na *Pubmed* nos últimos 40 anos. Pelo menos 68% tinham idade igual ou superior a 2 anos no momento da infeção. Os casos de DIM por serogrupos comuns de

N.meningitidis (A, B e C) representaram mais de um terço (36,3%). Todos os défices de complemento encontrados pertencem à via final (MAC) ou alternativa (properdina ou fator D).

Tabela 1. Características da doença meningocócica em crianças e jovens com déficit primário de complemento

Ref	Data	País	Sexo	Idade	Tipo de DIM	Serogrupo	Evolução	AP	AF	Déficit C	Mutação	Rastreamento familiar
[49]	1976	EUA	M	6 anos	Meningite	Y	Rec	Não	Não	C6	ND	-
[50]	1980	Reino Unido	M	16 anos	Meningite	B	Rec	Sim	ND	C8	ND	-
[31]	1982	Suécia	M	15 anos	Choque séptico	C	Morte	Não	Sim	Properdina	ND	+
[31]	1982	Suécia	M	6 anos	Meningococémia	ND	Morte	Não	Sim	Properdina	ND	+
[51]	1983	EUA	M	22 meses	Meningite	Y	Fav	Sim	Não	C7	ND	-
[52]	1983	ND	F	17 anos	Meningite	C	ND	ND	ND	C9	ND	+
[53]	1986	Japão	F	8 anos	Meningite	Y	Fav	Não	Não	C7	ND	-
[54]	1989	Ex-Jugoslávia	ND	ND	Meningite	ND	ND	Não	ND	C8	ND	ND
[54]	1989	Ex-Jugoslávia	ND	ND	Meningite	ND	Comp	Sim	ND	C8	ND	ND
[55]	1989	Suécia	M	ND	Meningococémia	Y	Morte	Não	Não	Properdina	ND	+
[56]	1991	Reino Unido	F	13 anos	Meningococémia	NG	Fav	Sim	Não	C7	ND	-
[56]	1991	Reino Unido	F	17 anos	Meningite	ND	Fav	Sim	Sim	C7	ND	-
[57]	1993	Alemanha	M	11 anos	Meningococémia	ND	ND	Sim	Não	C7	ND	ND
[58]	1994	Holanda	ND	ND	Meningite	NG	ND	ND	ND	C7	ND	ND
[58]	1994	Holanda	ND	ND	Meningite	NG	ND	ND	ND	C7	ND	ND
[58]	1994	Holanda	ND	ND	Meningite	NG	ND	ND	ND	C8	ND	ND

Ref, referência; DIM, doença invasiva meningocócica; AP, antecedentes pessoais de DIM; AF, antecedentes familiares de DIM; C, complemento; F, feminino; M, masculino; ND, não disponível; Rec, recorrência; Fav, favorável; Comp, complicada; NG, não agrupável.

Tabela 1. (cont.) Características da doença meningocócica em crianças e jovens com déficit primário de complemento

Ref	Data	País	Sexo	Idade	Tipo de DIM	Serogrupo	Evolução	AP	AF	Déficit C	Mutação	Rastreo familiar
[58]	1994	Holanda	ND	ND	Meningite	NG	ND	ND	ND	C8	ND	ND
[59]	1994	França	M	14 anos	Meningite	ND	Comp	Sim	ND	C8	ND	ND
[60]	1995	Holanda	M	7 anos	Choque séptico	Y	Comp	Não	Não	Properdina	ND	+
[61]	1995	França	M	ND	Meningococémia	ND	ND	ND	ND	Properdina	ND	+
[61]	1995	França	M	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Properdina	ND	+
[62]	1997	Eslovénia	M	11 anos	ND	ND	Fav	Não	Não	C8	C-T no exão 9	+
[63]	1998	EUA	M	16 anos	Meningite	ND	Fav	Sim	Não	C6	1936delG e 1195delC	+
[64]	1999	Suíça	M	13 anos	Meningite	B	Fav	Não	Não	Properdina	Codão stop no exão 4	+
[64]	1999	Suíça	M	15 anos	Meningite	B	Fav	Não	Sim	Properdina	Codão stop no exão 4	+
[65]	2003	Gana	M	18 anos	Meningococémia	Y	Fav	Sim	Não	C6	1195delC no exão 7	+
[65]	2003	Gana	ND	12 anos	Meningococémia	B	ND	ND	ND	C6	1195delC e 1936delG	-
[66]	2006	Taiwan	M	5 anos	Meningococémia	W-135	Fav	Não	Não	C7	ND	+
[43]	2006	Turquia	F	9 meses	Choque séptico	B	Morte	Não	Não	Fator D	T638>G e T640>C	+
[43]	2006	Turquia	M	13 meses	Choque séptico	B	Fav	Não	Sim	Fator D	T638>G e T640>C	+
[67]	2007	França	F	18 anos	Meningococémia	ND	Fav	Não	ND	C7	R499S e G357R	ND
[67]	2007	França	F	18 anos	Meningococémia	A	Fav	Sim	ND	C7	G357R e 1924delAG	ND

Ref, referência; DIM, doença invasiva meningocócica; AP, antecedentes pessoais de DIM; AF, antecedentes familiares de DIM; C, complemento; F, feminino; M, masculino; ND, não disponível; Rec, recorrência; Fav, favorável; Comp, complicada; NG, não agrupável.

Tabela 1. (cont.) Características da doença meningocócica em crianças e jovens com déficit primário de complemento

Ref	Data	País	Sexo	Idade	Tipo de DIM	Serogrupo	Evolução	AP	AF	Déficit C	Mutação	Rastreamento familiar
[67]	2007	França	M	5 anos	Meningococémia	B	Fav	Sim	ND	C7	C41W	ND
[67]	2007	França	F	17 anos	Meningococémia	B	Fav	Sim	ND	C7	G357R	ND
[68]	2010	Finlândia	M	ND	Meningite	ND	ND	ND	ND	Properdina	1164G>A	+
[69]	2012	Finlândia	M	14 anos	Meningococémia	Y	Fav	Não	Não	Properdina	W388X	+
[70]	2013	Noruega	F	12 anos	Meningococémia e meningite	C	Fav	Sim	Sim	C5	70347G>T	+
[70]	2013	Dinamarca	F	18 anos	Meningite	B	Fav	Sim	Não	C5	45286A>G e 34727T>G	-
[70]	2013	Noruega	F	12 anos	Meningococémia	C	Fav	Sim	Não	C5	ND	+
[71]	2013	Arábia Saudita	M	3 anos	Meningococémia	A	Comp	Não	Não	C5	55C>T; Q19X	+
[71]	2013	Arábia Saudita	M	2 anos	Meningococémia	ND	Morte	Não	Sim	C5 ^a	ND	+
[72]	2016	Albânia	F	4 anos	Meningococémia	ND	Fav	Não	Não	C8	P.Arg428*	-
[72]	2016	Albânia	F	17 meses	Meningococémia	B	Comp	Não	Sim	C8	P.Arg428*	-
[72]	2016	Albânia	M	15 anos	Meningococémia	ND	Fav	Não	Sim	C8	P.Arg428*	-

Ref, referência; DIM, doença invasiva meningocócica; AP, antecedentes pessoais de DIM; AF, antecedentes familiares de DIM; C, complemento; F, feminino; M, masculino; ND, não disponível; Rec, recorrência; Fav, favorável; Comp, complicada; NG, não agrupável.

^a presumido pelos autores

4.2. Rastreio: seletivo ou universal?

Atualmente, sabe-se que até 20% dos doentes com DIM têm défice de um dos componentes do complemento [35–37]. Os mais frequentes, como enunciado acima, são os défices de componentes de MAC e o défice de properdina.

Estima-se que 40% dos doentes com défice de MAC [73,74] e 6% dos doentes com défice de properdina [75] apresentem pelo menos um episódio de DIM ao longo da vida.

Face a estes dados, coloca-se a seguinte questão: será vantajoso aplicar um rastreio universal do complemento, isto é, avaliar a atividade do complemento em todos os doentes com DIM?

Atualmente, preconiza-se o rastreio seletivo, dirigido a doentes com determinados fatores de risco. As indicações não são consensuais. Habitualmente, incluem infeção por serogrupos menos comuns (Y,X,W-135); antecedentes pessoais de infeções bacterianas recorrentes, de localização variável ou de tratamento difícil; história familiar de DIM ou morte precoce de um familiar com características de sépsis por *N.meningitidis*; DIM fulminante (nem sempre considerada) [22,25,35,45,47,76,77]. Alguns autores consideram também a idade, defendendo que qualquer episódio de DIM antes dos 6 meses e após os 5 anos deverá conduzir à suspeita de défice de complemento [1,47].

Um estudo realizado na Holanda, que pretendia avaliar a utilidade do rastreio universal, concluiu que o teste teria detetado 90% dos casos se fosse dirigido a crianças com 5 ou mais anos de idade, infetadas por serogrupos pouco frequentes - W135, X, Y, Z, 29E e meningococos não agrupáveis [45].

Deste modo, foi desencorajado o rastreio de défice de complemento no primeiro episódio de DIM. A abordagem recomendada é a triagem dos doentes através de uma história clínica completa e cuidada [35,78].

No entanto, recentemente têm surgido estudos que ponderam o alargamento dos critérios de rastreio, adaptando-se à realidade local. É o caso do défice de C5 e C6 na África do Sul [26], de C7 em Israel [22] e de vários componentes do complemento em Nova Caledonia, Pacífico Sul. Neste último, foi demonstrado défice de complemento em 65% dos doentes com DIM, pelo que foi sugerido o rastreio universal na ilha e em regiões do globo com risco semelhante [77].

Em conclusão, são muitos os fatores a ter em conta, desde a clínica até à epidemiologia, antes de se decidir se o rastreio do complemento deve ser realizado a todos os doentes com DIM ou apenas aos que apresentem os fatores de risco acima mencionados. O rastreio universal será naturalmente melhor aceite nos países de alta incidência de DIM esporádica, como Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, em detrimento de países como os EUA, onde a DIM é pouco frequente na comunidade [78].

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de défice de complemento consiste, numa primeira fase, no doseamento da atividade hemolítica do complemento – um teste conhecido como CH50. É uma opção fidedigna, de baixo custo, utilizada há várias décadas para o efeito [78–80].

A desvantagem, no presente contexto, é o facto de o CH50 avaliar apenas as vias clássica e final do complemento. Dada a estreita relação entre a via alternativa e a DIM, recomenda-se adicionar um outro teste - AP50. Interpretados em conjunto, os resultados de CH50 e AP50 serão suficientes para excluir défice de complemento [1,4,76,81].

Portadores heterozigóticos apresentarão valores de CH50 e AP50 normais, associados a um perfil assintomático ao longo da vida, sendo apenas identificados quando existe um filho (ou outro familiar) homozigótico sob investigação [3,28,82].

É importante que o rastreio seja efetuado após o episódio de DIM - na fase aguda, o complemento é ativado e consumido, podendo originar falsos positivos [81].

Posteriormente, a pesquisa é dirigida a défices específicos de complemento que possam explicar os níveis de CH50 ou AP50 encontrados. No caso de CH50 diminuído (défice na via clássica ou via final), deve estudar-se C3, C5, C6, C7, C8 e C9; no caso de AP50 diminuído com CH50 normal (défice na via alternativa), deve avaliar-se a properdina, fator B e fator D [5,39,83,84].

A última fase diagnóstica passa pela caracterização do défice de complemento a nível genético e molecular, apenas possível em laboratórios especializados [1].

5. Atitudes recomendadas

Caso se confirme o diagnóstico de deficiência de complemento, há medidas fundamentais a ter em conta, com vista à prevenção de infeções recorrentes e potencialmente graves.

A primeira medida, ao alcance de todos os profissionais de saúde, é a educação do doente [1,7,13,19]. Não só informá-lo sobre a sua imunodeficiência, como também alertá-lo para a importância de procurar cuidados médicos sempre que apresentar sinais e sintomas sugestivos de DIM, como exantema nas primeiras 12h horas de febre [7].

Para além da educação, a profilaxia, imunização e aconselhamento genético têm um papel essencial na qualidade de vida destas crianças ou jovens, que se prolongará pela idade adulta [1,3,4]. Adicionalmente, está indicado o rastreio de défice de complemento aos familiares do doente, que beneficiarão das mesmas atitudes profiláticas se necessário [13,38,47,85,86].

5.1. Profilaxia antibiótica

A toma profilática de antibiótico justifica-se pelo risco de DIM 1000 a 10 000 vezes superior à população em geral, em doentes com défice de MAC ou properdina [1].

Os antibióticos mais amplamente usados para prevenir as recorrências são o grupo das penicilinas [87,88]. Verificam-se algumas discrepâncias na adesão a esta medida por parte dos médicos (adesão superior no Reino Unido, relativamente aos restantes países europeus) e diferenças nos antibióticos escolhidos [88]. Como em todas as situações pouco frequentes, a

falta de normas orientadoras acentua a heterogeneidade de procedimentos. No entanto, na maioria dos casos, a profilaxia da recorrência é realizada com sucesso [26,39,87,89].

5.2. Vacinação

Crianças com défice de complemento são consideradas grupo de risco para doenças infecciosas, pelo que beneficiam de vacinas que não estão contempladas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) de 2017 [15,90].

A vacinação é parte integrante da profilaxia da DIM pois aumenta a resposta imunitária adaptativa, mesmo nos défices da via final do complemento [91]. É especialmente importante dado o elevado risco de recorrência de DIM nestes doentes, uma vez que infeções prévias não conferem imunidade ao indivíduo [4,5].

Uma das vacinas anti-meningococo mais recomendadas nas situações de deficiência de componentes do complemento é a vacina tetravalente conjugada contra os serogrupos A, C, Y e W (Men ACWY) [1,76]. Antes de aparecer a vacina conjugada, em 1999, existia a vacina polissacarídea, que era na altura a melhor opção para estes doentes, juntamente com a profilaxia antibiótica [36,41,87,92]. Felizmente, a vacina conjugada tem várias vantagens: induz memória imunológica, reduz a colonização da nasofaringe pelo meningococo e uma das marcas é eficaz em crianças com menos de 2 anos [93].

Existem duas vacinas Men ACWY comercializadas em Portugal: Menveo® e Nimenrix®. Ambas estão recomendadas a partir dos 24 meses, mas só a Nimenrix® está autorizada a partir dos 12 meses. Administram-se duas doses, com 2 a 3 meses de intervalo. Neste grupo de risco, a Comissão de Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) concorda com a

vacinação a partir dos 9 meses de idade, após consentimento informado do responsável legal [15].

A segunda vacina anti-meningococo aconselhada é a vacina contra o grupo B (Men B), disponível em Portugal com o nome Bexsero® [39,94–96]. A Direção-Geral de Saúde (DGS) prevê a administração da vacina aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade. Pode coincidir com as vacinas do PNV [97].

As orientações comuns a todas as IDP - válidas para os défices de complemento – preconizam a vacina anual da gripe e a vacina de 23 valências contra o pneumococo (Pn23, de nome comercial Pneumo23®) aos 24 meses de idade [15,98].

Em suma, um doente com défice primário de complemento deverá cumprir na íntegra o PNV, uma vez que não existem vacinas contra-indicadas [15]; adicionalmente, terá direito às vacinas Men B, Men ACWY, Pn23 e gripe de forma gratuita [15,90,97,98].

6. Prognóstico

Para cada episódio de DIM, a taxa de mortalidade nos indivíduos com déficit de MAC é 5 a 10 vezes inferior à mortalidade da DIM esporádica [36]. Pelo contrário, nos doentes com déficit de properdina, a mortalidade associada é bastante superior, chegando a atingir 50% [31,43].

A longo prazo, o prognóstico destes doentes depende diretamente da profilaxia prescrita e do ensino de sinais de alarme. Deste modo, a recorrência de DIM será evitada e o seu potencial devastador será minimizado [2].

7. Perspetivas futuras

Na DIM associada a défice de complemento, o assunto mais promissor é o desenvolvimento de novas vacinas, nomeadamente contra o serogrupo X (atualmente sob investigação) [93].

Em Portugal, a Bexsero® poderá um dia pertencer ao PNV, caso a avaliação dos resultados no Reino Unido seja favorável [97]. Esta medida favoreceria os doentes com défice de complemento, no sentido de menor contágio pela população em geral.

Relativamente às IDP, tem havido um esforço crescente por parte de investigadores e especialistas para divulgar informação sistematizada sobre este grupo de patologias tão especial. O objetivo é claro – proporcionar ferramentas aos médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) e de outras especialidades para que eles dêem início ao diagnóstico e seguimento atempados dos doentes.

Na literatura, destacam-se dois trabalhos de grande interesse: uma revisão narrativa sobre IDP, dirigida ao médico de cuidados primários [16] e uma revisão com os sinais de alerta clínicos de IDP agrupados por especialidade, nomeadamente dermatologia, gastroenterologia, doenças infecciosas, pneumologia e hematologia [99].

Passos como este são essenciais à evolução do SNS e da saúde em todo o mundo, na esperança que patologias raras continuem a ser raras, mas não subdiagnosticadas.

8. Considerações finais

Perante a revisão da literatura aqui apresentada, sugere-se o alargamento dos critérios de pesquisa de défice de complemento após o primeiro episódio de DIM.

Concretamente, propõe-se a realização de dois testes de rastreio – CH50 e AP50 – a todas as pessoas com idade igual ou superior a 2 anos que se apresentem com DIM.

Deste modo, a seleção não seria restrita a infeções por serogrupos pouco comuns de *N.meningitidis* nem à presença de antecedentes familiares de DIM, como acontece atualmente. Da mesma forma, não seria necessário esperar por episódios recorrentes de DIM (com o risco inerente de complicações) para identificar indivíduos com défice de complemento.

A nível técnico, os referidos testes (CH50 e AP50) constituem excelentes meios de rastreio. Possuem baixo custo, por um lado, e são cientificamente fiáveis, por outro, sendo utilizados para o efeito há várias décadas. Não é expectável originarem falsos positivos, pois não diferenciam níveis normais de níveis diminuídos (mas presentes) de complemento. Assim, o rastreio identificará somente indivíduos homozigóticos – com reais repercussões clínicas. Também não são expectáveis falsos negativos, porque basta a ausência de um dos elementos ou fatores reguladores do complemento para o teste se revelar positivo.

Uma vez detetado um défice da via clássica ou final (CH50) ou da via alternativa (AP50), a investigação diagnóstica deve prosseguir, com o objetivo de apurar qual o componente em falta. Idealmente, o estudo genético constituirá a fase final do diagnóstico.

Sempre que se confirmar a existência de um déficit primário de complemento, deve administrar-se profilaticamente antibioterapia e vacinas específicas, gratuitas para este grupo da população. É da maior importância estudar os familiares do doente, pois também eles poderão ser homozigóticos para a mutação e conseqüentemente ser candidatos à profilaxia dirigida.

Em conclusão, é de considerar o rastreio de déficit de complemento após o primeiro episódio de DIM em todas as crianças e jovens com idade igual ou superior a 2 anos, independentemente do serogrupo e da história familiar. Os testes CH50 e AP50 representam uma forma simples e acessível de diagnosticar o máximo de famílias afetadas e instituir medidas profiláticas que poderão salvar vidas.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dra. Sónia Lemos,
pela dedicação, acompanhamento e disponibilidade exemplares,
indispensáveis à realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. José Pinheiro,
pelo interesse no tema, auxílio e profissionalismo.

Agradeço à Liliana Moreno e ao Rafael Pereira,
pela ajuda na redação do trabalho.

E a todas as pessoas que de alguma forma
contribuíram para este artigo de revisão.

Muito obrigada.

Referências

1. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014;61(2):110–7.
2. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16–22.
3. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical Significance of Complement Deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173(1):108–23.
4. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):740–80.
5. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012;3(7):487–96.
6. Radetsky M. Fulminant bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):204–7.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30(SUPPL. 2):B3–9.
8. Dunkelberger JR, Song W. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010;20(1):34–50.
9. Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect.* 2008;21(4):200–10.
10. Busche MN, Stahl GL. Role of the complement components C5 and C3a in a mouse

- model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Ger Med Sci.* 2010;8(September).
11. Moore HD. Complementary and Opsonic Functions in Their Relation to Immunity. *J Immunol.* 1919;4(6).
 12. Klemperer MR, Woodworth HC, Rosen FS, Austen KF. Hereditary deficiency of the second component of complement (C₂) in man. *J Clin Invest.* 1966;45(6):880–90.
 13. Lee PPW, Lau Y-L. Primary Immunodeficiencies: “New” Disease in an Old Country. *Cell Mol Immunol.* 2009;6(6):397–406.
 14. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696–726.
 15. Comissão de vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Vacinação em circunstâncias especiais. 2013;19.
 16. Immunodeficiency CP. *Care Provider.* 2016;21(2).
 17. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.
 18. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014 Apr 26;46(2):154–68.
 19. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: An updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res.* 2011;51(1):61–

- 70.
20. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med.* 2004;199(10):1391–9.
 21. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012 Dec;5(12):182–99.
 22. Halle D, Elstein D, Geudalia D, Sasson A, Shinar E, Schlesinger M, et al. High prevalence of complement C7 deficiency among healthy blood donors of Moroccan Jewish ancestry. *Am J Med Genet.* 2001;99(4):325–7.
 23. Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, Yamaguchi H, Akagaki Y, Inai S. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int Immunol.* 1989;1(1):85–9.
 24. Schlesinger M, Nave Z, Levy Y, Slatert PE, Fishelson Z. Prevalence of hereditary properdin, C7 and C8 deficiencies in patients with meningococcal infections. *Clin exp Immunol.* 1990;81:423–7.
 25. Owen EP, Würzner R, Leisegang F, Rizkallah P, Whitelaw A, Simpson J, et al. A complement C5 gene mutation, c.754G>A:p.A252T, is common in the Western Cape, South Africa and found to be homozygous in seven percent of Black African meningococcal disease cases. *Mol Immunol.* 2015;64(1):170–6.
 26. Orren A, Leisegang F, Owen T, Potter P, Thomas A. Complement C5 deficiency or complement C6 deficiency found in 26% of meningococcal disease cases diagnosed in Black Africans presenting in Western Cape, South Africa. *J Infect.* 2015;71(6):688–9.

27. Zimran A, Rudensky B, Kramer MR, Tedesco F, Ehrenfeld M, Raz R, et al. Hereditary complement deficiency in survivors of meningococcal disease: high prevalence of C7/C8 deficiency in Sephardic (Moroccan) Jews. *Q J Med.* 1987 Apr;63(240):349–58.
28. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OJU, Vershinina I V, Central PD. Heterozygous C8 b complement deficiency does not predispose to meningococcal disease. 1997;497–9.
29. Kira R, Ihara K, Takada H, Hara J. [Clinical findings and genetic bases of congenital complement deficiencies]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 1999 Apr;22(2):53–62.
30. Nielsen HE, Koch C. Congenital properdin deficiency and meningococcal infection. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987 Aug;44(2):134–9.
31. Sjöholm AG, Braconier J-H. Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. *Clin exp Immunol.* 1982;50:291–7.
32. Densen P, Weiler JM, Griffiss JM, Hoffmann LG. Familial Properdin Deficiency and Fatal Meningococemia. *N Engl J Med.* 1987 Apr 9;316(15):922–6.
33. Atkinson JP. Complement deficiency. Predisposing factor to autoimmune syndromes. *Am J Med.* 1988 Dec 23;85(6A):45–7.
34. Johnson CA, Densen P, Wetsel RA, Cole FS, Goeken NE, Colten HR. Molecular Heterogeneity of C2 Deficiency. *N Engl J Med.* 1992 Mar 26;326(13):871–4.
35. Rasmussen JM, Teisner B, Weihe P, Mathiassen B, Petersen T, Isager H. Screening for complement deficiencies in patients surviving from epidemic meningococcal disease. *J Clin Lab Immunol.* 1988 Apr;25(4):161–5.

36. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Jul;4(3):359–95.
37. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina I V. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore).* 1993 Nov;72(6):374–92.
38. Hoare S, El-Shazali O, Clark JE, Fay A, Cant AJ. Investigation for complement deficiency following meningococcal disease. *Arch Dis Child.* 2002 Mar;86(3):215–7.
39. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, Bradbury M, Seneviratne S, Gonzalez-Granado LI, et al. Spectrum and Management of Complement Immunodeficiencies (Excluding Hereditary Angioedema) Across Europe. *J Clin Immunol.* 2015;35(2):199–205.
40. Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine.* 2008;26:13–8.
41. Fijen CAP, Kuijper EJ, Dankert J, Daha MR, Caugant DA. Characterization of *Neisseria meningitidis* Strains Causing Disease in Complement-Deficient and Complement-Sufficient Patients. *J Clin Microbiol.* 1998;36(8):2342–5.
42. Sp Th PJ, Sj Holm AG, Nordin Fredrikson G, Misiano G, Scherz R, Schaad UB, et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n).
43. Sprong T, Roos D, Weemaes C, Neeleman C, Geesing CLM, Mollnes TE, et al. Deficient alternative complement pathway activation due to factor D deficiency by 2 novel mutations in the complement factor D gene in a family with meningococcal infections. *Blood.* 2006 Jun 15;107(12):4865–70.

44. Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MM, Solé D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in a Brazilian population. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999 Jan;6(1):50–4.
45. Fijen CAP, Kuijper EJ, Bulte MT te, Daha MR, Dankert J. Assessment of Complement Deficiency in Patients with Meningococcal Disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 1999 Jan;28(1):98–105.
46. Abdelmalek R, Kallel Sallemi M, Zerzri Y, Kilani B, Laadhar L, Kanoun F, et al. Le déficit héréditaire en complément au cours des méningites purulentes de l'adulte en Tunisie. *Médecine Mal Infect*. 2011 Apr;41(4):206–8.
47. Rameix-Welti MA, Chedani H, Blouin J, Alonso JM, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. [Neisseria meningitidis infection. Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement]. *Presse Med*. 2005 Mar 26;34(6):425–30.
48. Daskas N, Farmer K, Coward R, Erlewyn-Lajeunesse M. Meningococcal disease associated with an acute post-streptococcal complement deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2007 Mar 23;22(5):747–9.
49. Lim D, Gewurz A, Lint TF, Ghaze M, Sepheri B, Gewurz H. Absence of the sixth component of complement in a patient with repeated episodes of meningococcal meningitis. *J Pediatr*. 1976 Jul;89(1):42–7.
50. Matthews N, Stark JM, Harper PS, Doran J, Jones DM. Recurrent meningococcal infections associated with a functional deficiency of the C8 component of human complement. *Clin Exp Immunol*. 1980;39(1):53–9.
51. Liston TE. Relapsing Neisseria meningitidis infection associated with C8 deficiency. *Clin Pediatr (Phila)*. 1983 Sep;22(9):605–7.

52. Fine DP, Gewurz H, Griffiss M, Lint TF. Meningococcal meningitis in a woman with inherited deficiency of the ninth component of complement. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983 Sep;28(3):413–7.
53. Akagaki Y, Inai S. Inherited Deficiency of the Seventh Component of Complement Associated with Meningococcal Meningitis: Lack of Serum Bactericidal Activity against *Neisseria meningitidis* in a Girl with C7 Deficiency and HLA Studies of a C7-Deficient Japanese Family. 1986;30(4):363–72.
54. Nürnberger W, Pietsch H, Kobler P, Schwandt C, Seger R, Wahn V. Rezidivierende Meningitiden bei familiärem Defekt der β -Untereinheit der achten Komplementkomponente. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 1989 Mar 25;114(25):989–92.
55. Söderström C, Sjöholm AG, Svensson R, Ostenson S. Another Swedish family with complete properdin deficiency: association with fulminant meningococcal disease in one male family member. *Scand J Infect Dis.* 1989;21(3):259–65.
56. McBride SJ, McCluskey DR, J PT, Children S. Selective C 7 complement deficiency causing recurrent meningococcal infection at Belvoir Park Fever Hospital and the Royal Belfast Hospital for. :273–6.
57. Pietsch H, Raab K, Lalyko K, Wahn V. [Homozygous C7 defect in a German family]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1993 May;141(5):412–5.
58. Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. *Clin Infect Dis.* 1994 May;18(5):780–4.
59. Louaib D, Nathanson M, Lachassinne E, Huault G, Muller MH, Sauvion S, et al.

- [Homozygote C3 deficiency revealed by recurrent *Neisseria meningitidis* infections in an adolescent]. *Arch Pediatr*. 1994 Oct;1(10):908–12.
60. Fijen C a, Derkx BH, Kuijper EJ, Mannens M, Poort SR, Peters M, et al. Fulminant meningococcal septic shock in a boy with combined inherited properdin and protein C deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1995;102(2):290–6.
 61. Frémeaux-Bacchi V, Le Coustumier A, Blouin J, Kazatchkine MD, Weiss L. [Partial properdin deficiency revealed by a septicemia caused by *Neisseria meningitidis*]. *Presse Med*. 1995 Sep 30;24(28):1305–7.
 62. Kotnik V, Luznik-Bufon T, Schneider PM, Kirschfink M. Molecular, genetic, and functional analysis of homozygous C8 beta-chain deficiency in two siblings. *Immunopharmacology*. 1997 Dec;38(1–2):215–21.
 63. Zhu ZB, Totemchokchyakarn K, Atkinson TP, Volanakis JE. Molecular defects leading to human complement component C6 deficiency in an African-American family. *Clin Exp Immunol*. 1998;111(1):91–6.
 64. Späth PJ, Sjöholm AG, Nordin Fredrikson G, Misiano G, Scherz R, Schaad UB, et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: Identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clin Exp Immunol*. 1999;118(2):278–84.
 65. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Blouin J, Barraud D, Fridman WH, Kazatchkine MD. Restricted genetic defects underlie human complement C6 deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):87–91.
 66. Chiang Y-C, Shyur S-D, Huang L-H, Wen T-C, Lin M-T, Yang H-C, et al. Deficiency of the Seventh Component of Complement in a Taiwanese Boy. *J Formos Med Assoc*.

2006;105(9).

67. Rameix-Welti MA, Régnier CH, Bienaimé F, Blouin J, Schifferli J, Fridman WH, et al. Hereditary complement C7 deficiency in nine families: Subtotal C7 deficiency revisited. *Eur J Immunol.* 2007;37(5):1377–85.
68. Seitsonen S, Helminen M, Jarva H, Meri S, Järvelä I. [Properdin mutations a risk factor for meningitis]. *Duodecim.* 2010;126(9):1071–5.
69. Helminen M, Seitsonen S, Jarva H, Meri S, Järvelä IE. A novel mutation W388X underlying properdin deficiency in a Finnish family. *Scand J Immunol.* 2012 Apr;75(4):445–8.
70. 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(10):1304–10.
71. Arnaout R, Al Shorbaghi S, Al Dhekri H, Al-Mousa H, Al Ghonaium A, Al Saud B, et al. C5 complement deficiency in a Saudi family, molecular characterization of mutation and literature review. *J Clin Immunol.* 2013;33(4):871–5.
72. Dellepiane RM, Dell’Era L, Pavesi P, Macor P, Giordano M, De Maso L, et al. Invasive meningococcal disease in three siblings with hereditary deficiency of the 8(th) component of complement: evidence for the importance of an early diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 May 17;11(1):64.
73. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1984 Sep;63(5):243–73.

74. Overturf GD. Indications for the Immunological Evaluation of Patients with Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):189–94.
75. Sjöholm AG, Kuijper EJ, Tijssen CC, Jansz A, Bol P, Spanjaard L, et al. Dysfunctional Properdin in a Dutch Family with Meningococcal Disease. *N Engl J Med*. 1988 Jul 7;319(1):33–7.
76. de Marcellus C, Taha M-K, Gaudelus J, Fremeaux-Bacchi V, de Pontual L, Guiddir T. Déficit en fraction terminale du complément révélé dès le premier épisode d'infection invasive à méningocoque. *Arch Pédiatrie*. 2015 Mar;22(3):296–9.
77. Daures M, John M, Balter CV, Simon O, Barguil Y, Missotte I, et al. Relationships Between Clinico-Epidemiological Patterns of Invasive Meningococcal Infections and Complement Deficiencies in French South Pacific Islands (New Caledonia). *J Clin Immunol*. 2015 Jan 29;35(1):47–55.
78. Ramelli GP, Simonetti GD. Vol. 23, No. 1, January 2004. 2004;23(1):87–8.
79. Bhattad S, Rawat A, Gupta A, Suri D, Garg R, de Boer M, et al. Early Complement Component Deficiency in a Single-Centre Cohort of Pediatric Onset Lupus. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):777–85.
80. Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Blouin J, Mouthon L, Fridman WH. [Investigation of the complement system in clinical practice]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 Dec;154(8):529–40.
81. Beatty DW, Ryder CR, De H. Complement abnormalities during an epidemic of Group B meningococcal infection in children. *Clin exp Immunol*. 1986;64:465–70.
82. Hadders MA, Bubeck D, Roversi P, Hakobyan S, Forneris F, Morgan BP, et al.

Assembly and Regulation of the Membrane Attack Complex Based on Structures of C5b6 and sC5b9. *Cell Rep.* 2012 Mar;1(3):200–7.

83. Fijen C a, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 1999;28(1):98–105.
84. Derkx HH, Kuijper EJ, Fijen CA, Jak M, Dankert J, van Deventer SJ. Inherited complement deficiency in children surviving fulminant meningococcal septic shock. *Eur J Pediatr.* 1995 Sep;154(9):735–8.
85. Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Vieira Martins P, et al. Déficiets en protéines du complément et pathologies humaines. *Ann Biol Clin (Paris).* 72(3):271–80.
86. Kuijpers TW, Nguyen M, Hopman CTP, Nieuwenhuys E, Dewald G, Lankester AC, et al. Complement factor 7 gene mutations in relation to meningococcal infection and clinical recurrence of meningococcal disease. *Mol Immunol.* 2010;47(4):671–7.
87. Potter PC, Frasc CE, van der Sande WJ, Cooper RC, Patel Y, Orren A. Prophylaxis against *Neisseria meningitidis* infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. *J Infect Dis.* 1990 May;161(5):932–7.
88. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov;1(6):573–82.
89. Genel F, Atlihan F, Gulez N, Sjöholm A, Skattum L, Truedsson L. Properdin deficiency in a boy with fulminant meningococcal septic shock. *Acta Paediatr.* 2006 Nov 1;95(11):1498–9.

90. Leça A, Sarmiento A, Freitas G, Marques J, Marques L, Santos L, et al. Programa Nacional de Vacinação 2017. Direção-Geral da Saúde. 2011;1–4.
91. Platonov AE, Vershinina I V, Käyhty H, Fijen CAP, Würzner R, Kuijper EJ. Antibody-dependent killing of meningococci by human neutrophils in serum of late complement component-deficient patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003 Apr;130(4):314–21.
92. Fijen CA, Kuijper EJ, Hannema AJ, Sjöholm AG, van Putten JP. Complement deficiencies in patients over ten years old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet (London, England)*. 1989 Sep 9;2(8663):585–8.
93. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther*. 2016;5(2):89–112.
94. FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older POLICY STATEMENT Organizational Principles to Guide and Define the Child Health. *Pediatrics*. 2016;138(3).
95. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heininger U, Tenenbaum T, et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2015 Nov 20;58(11–12):1314–43.
96. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR, Centers for Disease Control (CDC). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly*

Rep. 2015 Jun 12;64(22):608–12.

97. Freitas G. Vacinação contra *Neisseria meningitidis* do grupo B de grupos com risco acrescido para doença invasiva meningocócica (DIM). Idade pediátrica (<18 anos). Direção-Geral da Saúde. 2015;1–5.
98. George F. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (<18 anos de idade). Direção-Geral da Saúde. 2015;2015:1–7.
99. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10–22.