

Défice de Fator H: Um Caso com Apresentação Atípica

H Factor Deficiency: A Case with an Atypical Presentation



Ana Paula ROCHA¹, Madalena BORGES¹, Conceição NEVES¹, João Farela NEVES^{1,2}
Acta Med Port 2019 Feb;32(2):158-161 • <https://doi.org/10.20344/amp.10301>

RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de um rapaz de 18 meses com défice de fator H com apresentação clínica atípica – otite média aguda recorrente e história familiar da linhagem materna com doença autoimune (vitiligo, tireoidite e púrpura trombocitopénica imune). Analiticamente apresentava C3 e AH50 diminuídos, assim como properdina e fator H baixos. O fator I era normal. O estudo molecular do gene *CFH* confirmou o diagnóstico de défice de fator H. Esta criança não teve nenhuma das manifestações típicas, nomeadamente doença invasiva por *Neisseria meningitidis* ou doença renal (glomerulonefrite e síndrome hemolítica urémica atípica). A história familiar de autoimunidade e a correta interpretação dos achados laboratoriais foram fundamentais para o diagnóstico.

Palavras-chave: Criança; Fator H do Complemento; Otite Média; Síndromes de Imunodeficiência

ABSTRACT

We report a case of an 18-month-old boy with H factor deficiency with atypical presentation: recurrent acute otitis media and several maternal family members with autoimmune disorders (vitiligo, thyroiditis and immune thrombocytopenia). Blood tests revealed low C3 and AH50, as well as low properdin and H factor. I factor was normal. *CFH* gene molecular test confirmed the H factor deficiency diagnosis. This child had none of the typical manifestations of this disorder, namely *Neisseria meningitidis* infection or renal disease (glomerulonephritis and atypical haemolytic uremic syndrome). Autoimmune family history and correct interpretation of blood tests' results were crucial for this diagnosis.

Keywords: Child; Complement Factor H; Immunologic Deficiency Syndromes; Otitis Media

INTRODUÇÃO

A otite média aguda (OMA) recorrente é muito frequente em idade pediátrica, por questões anatómicas e exposição repetida a agentes infecciosos. Isoladamente, não costuma associar-se a imunodeficiência primária (IDP),¹ contudo, perante sinais de alarme e história familiar relevante, é mandatória a sua exclusão.¹

As IDP são doenças monogénicas que podem afetar qualquer componente do sistema imunitário, na sua maioria raras, com uma prevalência de 1,9 - 5,6:100 000.^{2,3} As deficiências da via do complemento (VC), um dos tipos de IDP, não se apresentam habitualmente sob a forma de OMA recorrente,¹ mas sim com infeções disseminadas a *Neisseria*, doenças causadas por imunocomplexos⁵ e, mais raramente, com manifestações autoimunes, angioedema hereditário ou síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa).⁶

No défice de fator H (DFH), uma proteína reguladora da via alternativa (VA) do complemento, os doentes apresentam habitualmente doença renal, mas estão descritos casos de doentes com lúpus, meningococémia e infeções de repetição.^{4,6-8}

Apresenta-se um caso clínico de uma criança com OMA recorrente e história familiar de autoimunidade, na qual se diagnosticou um DFH.

CASO CLÍNICO

Criança de 18 meses, género masculino, filha de pais não consanguíneos, com antecedentes pessoais de OMA

recorrente (2 episódios/mês desde os 9 meses, com colocação de tubos de ventilação transtimpânicos aos 12 meses), que foi referenciada à consulta de IDP de um hospital terciário.

Dos antecedentes familiares destacava-se a presença de patologia autoimune em múltiplos familiares da linhagem materna (Fig.1).

O exame objetivo era normal. Realizou investigação analítica (Tabela 1), destacando-se: imunoglobulinas (G, A, M e E) normais e serologias vacinais de difteria e tétano protetoras. A eletroforese de proteínas apresentava diminuição da fração β_2 (0,9 g/L/ 1,3%) e o estudo do complemento revelou CH100 normal com C4 normal e C3 baixo (Tabela 1). Por suspeita de consumo de C3 secundário a alteração da regulação da VA, prosseguiu-se investigação que revelou AH50 baixo com properdina e fator H baixos, resultados confirmados em segunda determinação (Tabela 1). Fez estudo de autoimunidade com anticorpos antinucleares positivos (título 1/80) com padrão mosqueado.

O estudo genético por sequenciação de nova geração de painel de genes do complemento (*CFH*, *CFI*, *CD46*) revelou uma heterozigotia composta no gene *CFH*: p.Cys630Ser (não descrita previamente mas cuja análise bioinformática prediz ser patogénica) e p.Trp920Arg previamente descrita,⁹ confirmando-se a hipótese diagnóstica de DFH.

O doente fez vacinação anti-pneumocócica (vacina

1. Unidade de Imunodeficiências Primárias. Serviço de Pediatria. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

2. Chronic Diseases Research Center. NOVA Medical School. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Paula Rocha. paulasacrocha@gmail.com

Recebido: 27 de janeiro de 2018 - Aceite: 13 de abril de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



conjugada 13-valente seguida da polissacarídica 23-valente) e anti-meningocócica (conjugada tetravalente e de 4 componentes contra o meningococo B). Foi explicada a necessidade de vigilância de doença renal pelo risco de

SHUA e proposto estudo genético à restante família, que recusou.

Atualmente com oito anos, mantém seguimento em consulta de IDP não havendo registo de episódios de otites nem intercorrência infecciosa maior ou renal.

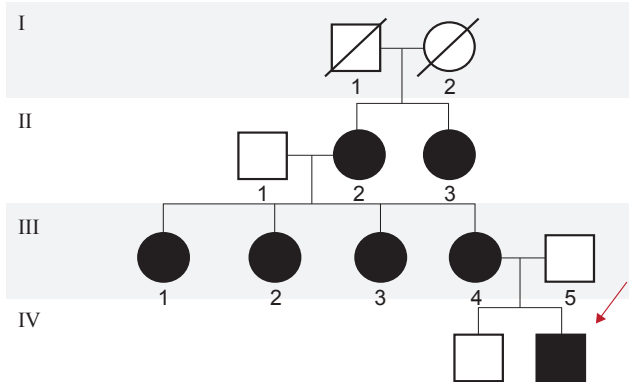


Figura 1 – Heredograma demonstrando diversos familiares maternos com patologia autoimune. Elemento II2: púrpura trombocitopénica imune (PTI) e tiroidite autoimune; elemento III3: vitiligo e tiroidite autoimune; elementos III1-III4: vitiligo.

DISCUSSÃO

A avaliação laboratorial de uma criança com suspeita de défice imunitário inclui, entre outros, a análise do complemento.

Classicamente, os defeitos dos componentes iniciais da via clássica (C2 e C4) cursam com doenças mediadas por imunocomplexos, os defeitos de C3 com infeções graves e recorrentes a agentes capsulados, e os defeitos do inibidor da C1 esterase com angioedema hereditário.^{3,5,6} Os defeitos do complexo de ataque à membrana (CAM) (C5-C9) manifestam-se por doença invasiva meningocócica (recorrente ou causada por serogrupos incomuns), e os da regulação da VA têm manifestações semelhantes aos defeitos do CAM, no caso dos défices de properdina e fator D, ou apresentam-se com glomerulonefrite membranoproliferativa

Tabela 1 – Estudos analíticos realizados ao longo da investigação etiológica

	19 meses	20 meses	2 anos e 2 meses	7 anos e 1 mês	Valores de referência
Hemoglobina (g/dL)	12,1				
Leucócitos (x 10 ³)	7200				
Neutrófilos (% / n° abs)	27,2% / 2000				
Leucócitos (% / n° abs)	55% / 3900				
Eosinófilos (% / n° abs)	3,8% / 300				
Monócitos (% / n° abs)	13,1% / 900				
Plaquetas	265 000				
Eletrforese proteínas	Diminuição fração β2				
IgG (g/dL)	11,3				5,33 - 10,7
IgA (g/dL)	0,34				0,24 - 1,20
IgM (g/dL)	0,89				0,72 - 1,6
IgE (KUI/L)	6,8				0 - 60
Serologias vacinais	Ac anti-difteria (IgG) > 2 UI/mL; ac anti-tétano (IgG): 0,36 UI/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : ac IgG 59 mg/dL; ac IgM 4 mg/dL			Ac anti-difteria (IgG) > 1 UI/mL; ac anti-tétano (IgG) > 1,5 UI/mL. <i>Streptococcus pneumoniae</i> : ac IgG 0,8 - 261,2 mg/dL; ac IgM 1,2 - 113,4 mg/dL
CH100 (UCH100/mL)	900		1000	446	392 - 1019
C3 (g/dL)	0,06		0,07	0,12	0,9 - 1,8
C4 (g/dL)	0,3		0,39		0,1 - 0,4
AH50 (%)		52,5	8,9	0	52 - 111
Properdina (mg/dL)		2,5	1,4		10,0 - 40,0
Fator H (mg/dL)			25,6	18,9	47,47 - 65,99
Fator I (mg/dL)			> 11,4	2,69	2,38 - 3,19
MBL* (ng/mL)			1260		103 - 3308
ANA**			Positivo mosqueado (1/80)		

MBL*: Mannose-binding lectin; ANA**: anticorpos antinucleares.

Nota: a história familiar de autoimunidade foi conhecida entre a segunda e a terceira consulta.

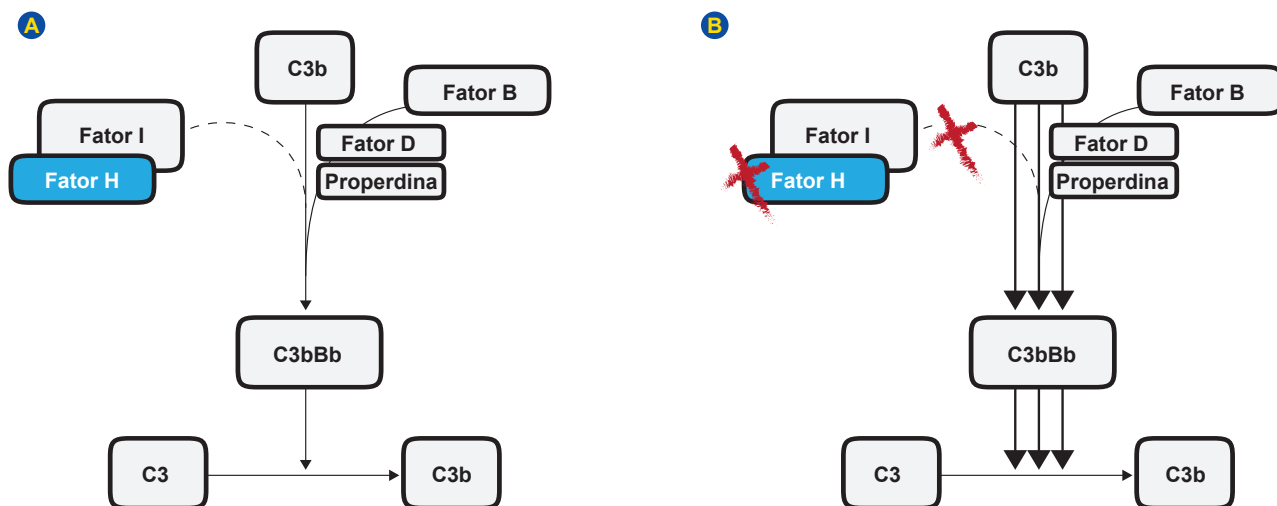


Figura 2 – (A) Esquema ilustrativo da via alternativa e seus fatores reguladores. (B) Esquema ilustrativo do déficit de fator H. Setas contínuas: ação ativadora; setas a tracejado: ação inibidora; C3b: C3 convertase; C3bBb: C3 convertase forma ativa.

e SHUa, no caso dos défices de fator I e H.^{3,5,6,8}

Apesar de no caso descrito a única clínica presente ser a OMA recorrente, há casos descritos de DFH com OMA, bronquite ou até assintomáticos.^{4,7} Neste caso, a única clínica presente era de OMA recorrente.

O facto de termos detetado mais do que um componente da VC diminuído orientou o diagnóstico no sentido de um defeito de uma proteína reguladora.^{6,7}

Existem múltiplos mecanismos de controlo da VC, sendo os principais inibidores da VA o fator I e o fator H, que atua como cofator do fator I (Fig. 2).¹⁰⁻¹² O fator I faz a degradação proteolítica do C3b e o fator H favorece a ação do fator I; a properdina é uma proteína ativadora da VA, através da estabilização da C3 convertase (C3bBb).⁵ Assim, o DFH (tal como de qualquer outra proteína reguladora) leva a uma ativação descontrolada da VA,^{5,6,11} culminando no consumo de properdina e da fração C3, justificando as alterações analíticas encontradas no nosso doente.^{4,6,11} Outro indicador do consumo de fatores da VA é a oscilação de valores (properdina e AH50), provavelmente relacionada com o estadio de doença,⁶ nomeadamente intercorrências infecciosas ou outros fatores que possam ativar a VC.

O fator H tem também função de ‘sinalização’ das células do hospedeiro, protegendo-as da ação do complemento.^{6,12} Esta ativação da VC é responsável pela deposição renal de fragmentos do complemento e pela lesão celular mediada pelo CAM: os doentes têm elevado risco de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, SHUa e de degenerescência macular associada à idade; no caso das mutações do gene *CFH*, o SHUa tem maior risco de doença renal terminal e falência do transplante.^{6,8,10-12}

Alguns autores defendem que a suscetibilidade a infeções meningocócicas dos doentes com DFH é secundária ao déficit de C3 ou de fatores da via terminal do complemento.^{5,7} Contudo, pequenas percentagens deste fator poderão ser suficientes para que este risco seja muito inferior ao do déficit congénito.¹¹

O conhecimento destes factos salienta a importância do reconhecimento dos sinais de alerta para IDP, mesmo cursando com intercorrências infecciosas *minor*, particularmente se há antecedentes familiares de autoimunidade, como aconteceu neste caso.

Por último, destaca-se a diminuição da fração em que migram as proteínas do complemento na eletroforese de proteínas, podendo o diagnóstico destes doentes ser feito acidentalmente com base nestas alterações.¹³

O diagnóstico precoce permitiu instituir medidas preventivas adequadas antes do início de manifestações mais graves, renais ou de doença autoimune. A vigilância oftalmológica (pelo risco de degenerescência macular associada à idade) e nefrológica (pelo risco de SHUa) são também fundamentais.

Finalmente, a descrição deste doente permitiu expandir o conhecimento sobre os DFH e adicionar a variante p.Cys630Ser às já conhecidas como causadoras de doença.

OBSERVAÇÕES

O caso foi apresentado sob a forma de comunicação oral no Congresso Multiprofissional do Hospital Dona Estefânia, em Lisboa, a 28 de setembro de 2017.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Sem fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Urschel S. Otitis media in children with congenital immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:425–33.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33:1–7.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:182–94.
4. Reis ES, Falcão DA, Isaac L. Clinical aspects and molecular basis of primary deficiencies of complement component C3 and its regulatory proteins factor I and factor H. *Scand J Immunol.* 2006;63:155–68.
5. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2004;113:585–93.
6. Frazer-Abel A, Sepiashvili L, Mbughuni MM, Willrich MA. Overview of laboratory testing and clinical presentation of complement deficiency and dysregulation. *Adv Clin Chem.* 2016;77:1–58.
7. Fijen CA, Kuijper EJ, Bulte MT, Van de Heuvel MM, Holdrinet AC, Sim RB, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiency states in a Dutch family. *Clin Exp Immunol.* 1996;105:511–16.
8. Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:787–95.
9. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;1844–59.
10. Boona CJ, van de Karb NC, Kleveringa BJ, Keunena JE, Cremers FP, Klaverd CC, et al. The spectrum of phenotypes caused by variants in the CFH gene. *Mol Immunol.* 2009;46:1573–94.
11. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23:740–80.
12. Ferreira VP, Pangburn MK, Cortés C. Complement control protein factor H: the good, the bad and the inadequate. *Mol Immunol.* 2010;47:2187–97.
13. Dejoie T, Audrain M, Bach-Ngohou K, Denis M, Legoue-Morillon S, Thomas C, et al. Un exceptionnel déficit héréditaire en fraction C3 du complément dépisté par électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin.* 2009;67:715–9.

Psitacose: A Propósito de Um Caso Clínico**Human Psittacosis: A Case Report**

Ana CIPRIANO¹, Ana MACHADO², Fábio Videira SANTOS¹, Miguel Araújo ABREU¹, Rui Sarmento e CASTRO¹
Acta Med Port 2019 Feb;32(2):161-164 • <https://doi.org/10.20344/amp.10079>

RESUMO

A psitacose é uma entidade rara provocada pela *Chlamydomphila psittaci*, uma bactéria intracelular obrigatória que se transmite através do contacto com aves contaminadas. A apresentação clínica e imagiológica é inespecífica. Reporta-se o caso clínico de uma mulher de 42 anos, com história de exposição a pássaros, que se apresenta no Serviço de Urgência com um quadro de mialgias, poliartralgias e clínica de infeção respiratória, com uma semana de evolução. À admissão, encontrava-se febril, com insuficiência respiratória do tipo 1, elevação dos parâmetros inflamatórios e infiltrados intersticiais difusos bilaterais na radiografia de tórax. Considerando o quadro clínico e o contexto epidemiológico de risco, colocou-se a hipótese de pneumonia atípica por *Chlamydomphila psittaci*, confirmada serologicamente. As tetraciclina são o esteio do tratamento, sendo os macrólidos uma alternativa eficaz. Realça-se a importância do contexto epidemiológico, para uma abordagem diagnóstica e terapêutica apropriadas.

Palavras-chave: Aves; *Chlamydomphila psittaci*; Pneumonia Bacteriana; Psitacose

ABSTRACT

Psittacosis is a rare disease caused by *Chlamydomphila psittaci*, an intracellular bacteria transmitted by contaminated birds. The clinical and radiological presentations are nonspecific. We describe a case of a 42-year-old woman, with known exposure to birds, who presented to the emergency department with one-week evolution of myalgia, polyarthrits, and respiratory symptoms. At admission, she had fever, respiratory failure, raised inflammatory markers and bilateral interstitial infiltrates at chest radiography. Considering the clinical findings and epidemiological background, we raised the hypothesis of a *Chlamydomphila psittaci* atypical pneumonia that was serologically confirmed. Tetracyclines are the mainstay of treatment and the macrolides are an effective alternative. We highlight the importance of the epidemiological context in the early diagnosis and treatment of this infection.

Keywords: Birds; *Chlamydomphila psittaci*; Pneumonia, Bacterial; Psittacosis

INTRODUÇÃO

O termo pneumonia atípica é utilizado para classificar a pneumonia causada por patogénios respiratórios atípicos, que podem ser zoonóticos - *Chlamydomphila psittaci*, *Fran-cisella tularensis* e *Coxiella burnetii* – ou não zoonóticos - *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

e *Legionella* spp. Correspondem a 15% das pneumonias adquiridas na comunidade e caracterizam-se, não só pelos agentes etiológicos, como também pela maior frequência de manifestações extra-pulmonares.^{1,2}

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar do Porto. Porto, Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Porto. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Cipriano. acipriano88@gmail.com

Recebido: 13 de dezembro de 2017 - Aceite: 07 de junho de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019

