

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

El sistema del complemento y su papel en las enfermedades cutáneas

The complement system and its role in skin diseases

David Aldo De Luca¹ y Ana Clara Torre²

RESUMEN

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas asociadas a la regulación de la inmunidad y a la protección del huésped. Existen tres vías de activación llamadas clásica, alternativa y asociada a las lectinas, que culminan en la producción de opsoninas, de anafilotoxinas y del complejo de ataque a la membrana. La activación del sistema del complemento es fundamental en la defensa cutánea contra agentes microbiológicos, como también en la regulación de la inflamación y de la lesión tisular.

En diversas enfermedades cutáneas puede constatarse hiperactividad, deficiencia o anomalías en el control del sistema del complemento. Mediante mecanismos autoinmunitarios con depósito de anticuerpos, o por efecto citotóxico sobre la epidermis o las células

vasculares, se observa un efecto inflamatorio directo como ocurre en el lupus eritematoso sistémico o en las enfermedades ampollares autoinmunes. Además, las deficiencias en la regulación del sistema del complemento generan la activación de vías colaterales proinflamatorias como en el caso del sistema calicreína-quinina (quinina) en el angioedema hereditario.

En este trabajo se describe la fisiología del sistema del complemento, su relevancia en algunas patologías cutáneas frecuentes y las alteraciones en los estudios de laboratorio.

Palabras clave: sistema del complemento, angioedema, psoriasis, penfigoide ampollar.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (4): 133-143

ABSTRACT

The complement system is a set of proteins associated with the regulation of immunity and the host protection. There are three activation pathways called classical, alternative, and lectin-associated, which culminate in the production of opsonins, anaphylatoxins, and the membrane attack complex. The activation of the complement system plays a fundamental role in the cutaneous defense against microbiological agents, as well as in the regulation of inflammation and tissue injury.

In several skin diseases, hyperactivity, deficiency or abnormalities in the control of the complement system can be observed. Through autoimmune mechanisms with antibody deposition or by cytotoxic effect on the epidermis or vascular cells, a direct inflammatory

effect is observed, as occurs in systemic lupus erythematosus or in autoimmune bullous diseases. Moreover, deficiencies in the regulation of the complement system lead to the activation of pro-inflammatory collateral pathways, as in the case of the kallikrein-kinin system in hereditary angioedema.

In this manuscript, we describe the physiology of the complement system, its relevance in common skin pathologies, and alterations in laboratory studies.

Key words: complement system, angioedema, psoriasis, bullous pemphigoid.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (4): 133-143

¹ Médico Especialista en Dermatología, MSc Biología Molecular, Instituto Experimental de Dermatología, Universidad de Lübeck, Alemania

² Médica de Planta Especialista en Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: David A. De Luca

Email: daviddeluca@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 3/11/21

Fecha de trabajo aceptado: 28/12/21

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento (SdC) es un conjunto de proteínas fundamentales en la defensa contra los microorganismos y en la homeostasis tisular. Las proteínas se organizan en forma de vías o cascadas, que se activan de manera secuencial y regulada. La alteración de este fino proceso o la ausencia de alguno de los componentes culminan en enfermedades infecciosas o autoinmunes. Los objetivos de este trabajo se basan en exponer el SdC de manera sencilla, relacionarlo con la fisiopatología de enfermedades cutáneas relevantes y facilitar la interpretación de sus métodos diagnósticos.

HISTORIA

En 1891, Buchner *et ál.* identificaron una sustancia termosensible en la sangre con actividad antimicrobiana a la que denominaron alexina (del griego 'proteger'). Jules Bordet demostró que la lisis bacteriana dependía no solo de la alexina, sino también de otros factores termoestables, ahora conocidos como anticuerpos. En 1899, Paul Ehrlich teorizó que la lisis bacteriana se potenciaba ante la formación de complejos entre los anticuerpos y esa sustancia termosensible, a la cual denominó "complemento"^{1,2}.

NOMENCLATURA

En la actualidad, el SdC abarca más de 50 proteínas plasmáticas o unidas a la membrana. La nomenclatura del SdC es algo particular y ha sido modificada a medida que se descubrieron nuevos componentes. En el caso de la vía clásica, las proteínas inactivas se llaman C y se numeran del 1 al 9, según el orden de descubrimiento. La proteólisis de C genera fragmentos de menor o mayor tamaño denominados a y b, respectivamente. Mientras que los fragmentos "a" presentan una acción proinflamatoria, los fragmentos "b" ejercen una función enzimática específica. La excepción es C2, donde el fragmento enzimático se llama C2a, por lo que su nomenclatura se encuentra en revisión. En el caso de la vía alternativa, las proteínas vinculadas se llaman "factor" y se denominan con letras mayúsculas. La nomenclatura de los factores fragmentados de la vía alternativa es similar a la de la vía clásica^{3,4}.

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Las proteínas que forman parte del SdC se sintetizan en su mayoría en el hígado y circulan de forma inactiva en el suero como proenzimas o zimógenos. En los estados inflamatorios o infecciosos, ciertas citocinas (citoquinas) como TNF-alfa, IL-1 e IL-6 aumentan la producción de proteínas del SdC y de otros reactantes de fase aguda.

Ciertos estímulos específicos, como la presencia de antígeno-anticuerpo o las membranas celulares de agentes patógenos, activan las proenzimas del SdC y se convierten en proteasas. Las proteasas del SdC escinden otros componentes de esta vía, amplifican la respuesta y generan los efectores finales del complemento⁵.

Las funciones del SdC no se limitan simplemente a la eliminación de los microorganismos patógenos. Una acción fundamental del SdC es la promoción de la fagocitosis de restos celulares apoptóticos mediante la opsonización. La acción proinflamatoria del complemento estimula la quimiotaxis y la activación de los leucocitos, y actúa como nexo entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, a través de la coestimulación de los linfocitos B y la formación de anticuerpos vía C3d. El control de la activación del SdC es fundamental para evitar el daño exagerado a los tejidos y órganos, como ocurre en las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su activación ineficiente culmina en el depósito de restos celulares y anticuerpos en el huésped, que también desatan una respuesta inmune desmedida^{5,6}.

Vías de activación del sistema del complemento

Las proenzimas del SdC se escinden mediante una de las tres vías de activación conocidas como clásica, alternativa y vía de las lectinas. Las tres vías convergen en la formación de un complejo proteico llamado "convertasa de C3", capaz de escindir a C3 (Figura 1)³.

La vía clásica del SdC se inicia con la unión de C1q a ciertos blancos moleculares, como los complejos inmunes, las partículas unidas a la membrana celular, la proteína C-reactiva o el amiloide P, entre otros (Tabla 1). El C1q unido a su blanco genera un cambio conformacional que permite la interacción con dos proenzimas de C1r y de C1s. El complejo C1qr₂s₂ es una proteasa activa capaz de escindir primero a C4 y luego a C2. Los fragmentos C4b y C2a forman el complejo C4b2a, conocido como convertasa de C3 de la vía clásica⁶.

La vía de las lectinas del SdC comienza con la unión de proteínas circulantes llamadas receptores de reconocimiento de patrones (RRP) a carbohidratos de la membrana microbiana (Tabla 2). Entre los RRP, se destacan las lectinas de unión a la manosa (LUM) y las ficolinas que, por sí solas, no pueden activar el SdC. Para ello, requieren proteasas de serina asociadas a LUM, llamadas MASP-1 y MASP-2 (*mannose-associated serine protease*), relacionadas evolutiva y funcionalmente con C1r y C1s. El complejo LUM-MASP unido a una membrana patógena cliva a C4 y C2, y forma así el complejo C4b2a, llamado aquí convertasa de C3 de la vía de las lectinas⁷.

La vía alternativa del SdC se origina con la hidrólisis de C3 en C3b, también conocido en este caso como C3(H₂O), hecho que ocurre de manera espontánea. En condiciones fisiológicas, el factor H degrada a C3(H₂O) y culmina precozmente la activación. Ante la presencia de superficies de patógenos, C3(H₂O) se une al factor B. Este paso le permite al factor D actuar como proteasa del factor B, y se generan los fragmentos Ba y Bb. El fragmento Bb se estabiliza en la membrana del microorganismo mediante la properdina y se genera C3(H₂O)Bb o convertasa de C3 de la vía alternativa. La vía alterna se puede activar o incrementar en su función mediante C3b generado por las vías clásica y de las lectinas⁸.

Con independencia de la vía, la convertasa de C3 genera los fragmentos C3a y C3b. Este último se une al complejo C4b2a de las vías clásica y de las lectinas, y así se forma C4b2a3b. En el caso de la vía alternativa, se genera el complejo C3(H₂O)BbC3b. Los complejos resultantes se conocen como convertasa de C5 y escinden a C5 en C5a y C5b⁸.

Vía terminal lítica y efectores

La vía terminal lítica común a las tres vías de activación comienza con la formación de C5b y culmina con el ensamble del “complejo de ataque a la membrana” (MAC: *membrane attack complex*) (Tabla 3). El MAC es un poro proteico de 10 nm, formado por C5b, C6, C7, C8 y C9, capaz de insertarse en la membrana de la célula blanco y de desatar así una lisis osmótica⁹.

Durante el proceso de activación del complemento, se generan fragmentos con la capacidad de estimular una respuesta inflamatoria de magnitud variable, desde local hasta sistémica. Dichos fragmentos se conocen

como anafilotoxinas. Las anafilotoxinas más importantes son C3a y C5a, las cuales inducen la quimiotaxis de los granulocitos y aumentan la permeabilidad vascular con el fin de iniciar una respuesta inmune adaptativa¹⁰.

La opsonización es el proceso por el cual una sustancia llamada opsonina se vincula a una superficie patógena y facilita su fagocitosis. Entre las opsoninas que forman parte del SdC se destacan C3b, LUM y las inmunoglobulinas⁸.

Regulación del sistema del complemento

Las proteínas reguladoras del SdC son fundamentales a la hora de evitar una activación inapropiada de las cascadas o durante la culminación de la respuesta inflamatoria (Tabla 4). Se encuentran libres en el plasma o unidas a la membrana celular. En el primer caso, el inhibidor de C1 (C1INH) es una serina-proteasa de fase aguda, capaz de bloquear las vías clásica y de la lectina del SdC. Las funciones de C1INH son extensas, dado que participa en la reducción de la permeabilidad vascular mediada por cininógenos (quininógenos), callicreína y factores de la coagulación, junto con la inhibición de la fibrinólisis^{6,11}.

Las proteínas reguladoras unidas a la membrana celular interrumpen la activación del SdC y promueven la eliminación de complejos inmunes. Un ejemplo es el de CD55 o “factor de aceleración de decaimiento”, cuyas acciones incluyen la disociación de C4b2a, la inactivación de la vía de las lectinas o la inhibición de la amplificación de C3b de la vía alterna. Por otro lado, el receptor de complemento CR1 presente en los macrófagos reconoce inmunocomplejos o superficies opsonizadas por C3b, los fagocita y evita el depósito de macromoléculas en diferentes tejidos^{6,11}.

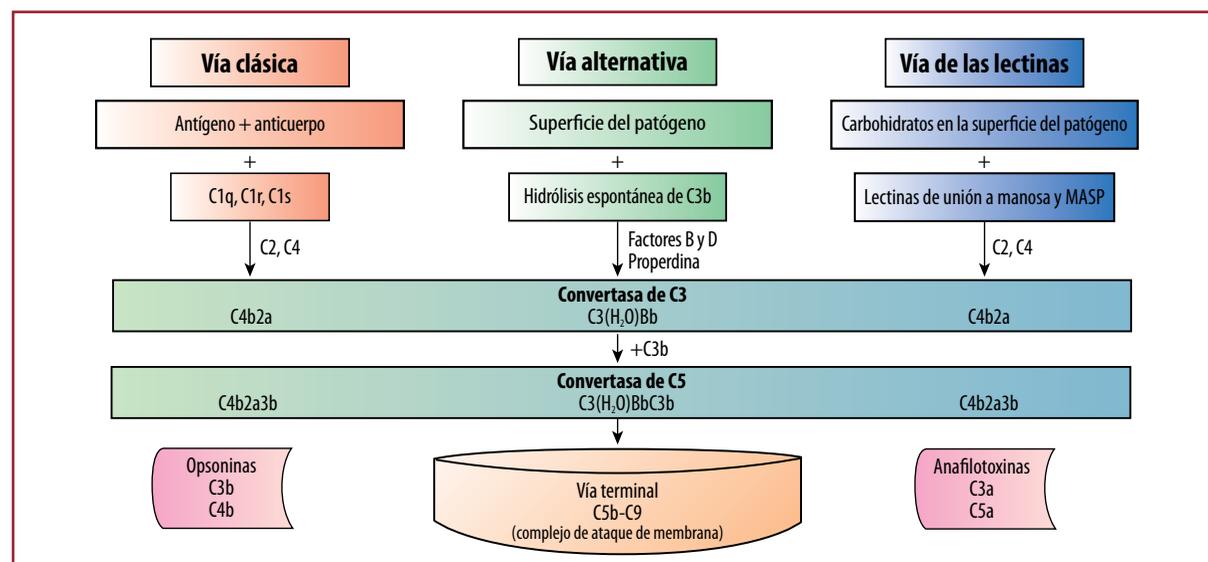


FIGURA 1: Vías de activación del sistema del complemento y sus efectores.

Componente	Fragmento activo	Función
C1	C1q	Unión directa a la superficie del patógeno o indirecta mediante inmunoglobulinas para así generar un sitio de fijación de C1r
	C1r	Autoactivación de C1r al entrar en contacto con C1q Formación de la proteasa de C1s
	C1s	Escisión de C2 y C4
C2	C2a	Proteasa activa de las convertasas C3 y C5
	C2b	Aumento de la permeabilidad vascular y edema Sitio de unión a C4
C3	C3a	Potente anafilotoxina
	C3b	Opsonina que activa el receptor CR1 e induce la eliminación de complejos inmunes y la fagocitosis Sitio de unión a C5 para escindirse mediante C2a
	iC3b	Mediante el factor I, C3b se degrada a iC3b y, posteriormente, a C3d y C3dg La unión de C3dg a CR2 reduce el umbral de activación de los linfocitos B; la unión de C3d al mismo receptor potencia la activación del receptor de linfocito B, necesario para la supervivencia del linaje de memoria
C4	C4a	Acción proinflamatoria débil
	C4b	Sitio de unión para C2 y su posterior escisión por C1s Opsonina similar a C3b

TABLA 1: Componentes de la vía clásica del sistema del complemento y sus funciones³.

Componente	Fragmento activo	Función
C3	C3(H ₂ O)	Inicio de la amplificación de la vía alternativa
Factor B	Ba	Inhibición de la proliferación de los linfocitos B preactivados
	Bb	Enzima activa de la convertasa de C3 y de C5 de la vía alternativa Inducción de la proliferación de los linfocitos B preactivados
Factor D		Serina-proteasa que escinde al factor B si se encuentra unida a la membrana plasmática Adipocina reguladora de la liberación de insulina
Properdina		Se une a la membrana plasmática del patógeno y estabiliza la unión de convertasa de C3

TABLA 2: Componentes de la vía alternativa del sistema del complemento y sus funciones³.

Componente	Fragmento activo	Función
C5	C5a	Potente anafilotoxina que se une al receptor C5aR Poder espasmogénico y quimiotáctico
	C5b	Subunidad del complejo de ataque a la membrana
C6		Sitio de unión de C5b y aceptor de C7
C7		Sitio de unión al complejo C5b6 y de inserción a la membrana plasmática
C8		Unión a C5b67, inicio de la polimerización de C9
C9		Se polimeriza mediante su unión a C5b678 y genera un poro en la membrana que desestabiliza y lisa a la célula en cuestión

TABLA 3: Componentes de la vía terminal lítica del sistema del complemento y sus funciones³.

Proteínas plasmáticas	
C1INH	Inhibe proteasas circulantes como C1r, C1s y MASP Inhibe proteasas unidas a la membrana como cininógenos, calicreína, factor XIa, factor XIIIa Inhibe fibrinolíticos como la plasmina
C4BP	Degrada a C4b y forma C4c y C4d. C4d limita la activación de las cascadas clásica y de la lectina
Proteína S	Evita la inserción del complejo C5bC6C7 en la membrana plasmática En combinación con C4BP o proteína C-activada, actúa como cofactor de la cascada de la coagulación
Factor H	Se une a C3b e interfiere en la formación de las convertasas de C3 y C5
Factor I	En combinación con el factor H media la proteólisis de C3b
Clusterina	Previene la inserción del complejo C5bC6C7 en la membrana plasmática
Proteínas de membrana	
CD55	El factor acelerador de decaimiento (CD55) promueve la disociación de C4b2a de las vías clásica y de las lectinas Limita la amplificación de C3b en la vía alternativa
CD59	La proteína CD59 o protectina inhibe la polimerización de C9 y la formación del MAC
CD46	La proteína CD46 o "cofactor de membrana" actúa como cofactor del factor I y estimula la degradación de C3b
CR1	El receptor de complemento 1 une C3b ligado a complejos inmunes y actúa como cofactor del factor I
CRlg	El receptor de complemento en macrófagos tisulares se liga a C3b, evita la activación de C3 y C5, y limita la vía alternativa
TABLA 4: Reguladores del sistema del complemento y sus funciones ⁶ .	

PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El SdC desempeña un papel importante en la fisiopatología de diversas enfermedades. A continuación, se describen algunas de las patologías dermatológicas más emblemáticas que lo ilustran (Tabla 5)^{12,13}.

Angioedema hereditario

El angioedema es una forma localizada y limitada de edema subcutáneo y submucoso causado por un aumento temporario de la permeabilidad vascular a través de factores vasoactivos. Desde el punto de vista fisiopatológico, el angioedema puede estar mediado por histamina o por bradicininas. A su vez, el angioedema asociado a bradicininas se clasifica en hereditario y adquirido. Mientras que en el primero solo las bradicininas son responsables de la enfermedad, las formas adquiridas también pueden ser alérgicas, es decir, mediadas por histamina (Tabla 6)¹⁴.

En las formas clásicas de angioedema hereditario, la disminución de la concentración de C1INH, como también su alteración funcional, representan un papel central en su fisiopatología (Figura 2). Ante una situación desencadenante como infecciones o traumatismos, o el consumo de medicamentos como hormonas esteroideas, inhibidores de la ECA o del receptor de angiotensina II, existe una tendencia exagerada a la activación de C1, con reducción de los niveles séricos

de C2 y C4. Paralelamente, se activa el sistema de contacto calicreína, aumentan los niveles de los vasodiladores llamados bradicinina e inducen la acumulación de líquido intersticial^{15,16}.

En el cuadro clínico del angioedema hereditario, se destaca el edema pálido limitado al rostro, a las extremidades y a la región genital, sin prurito y con tendencia a la resolución dentro de las 72 horas (Fotos 1 y 2). El angioedema se precede de un eritema premonitorio marginado, "en blanco de tiro" o serpiginoso. En la mayoría de los pacientes el cuadro mucocutáneo se acompaña de síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso central. La complicación más temida es el edema de la laringe, que se instala de forma insidiosa¹⁷.

Enfermedades ampollares autoinmunes

Las enfermedades ampollares autoinmunes se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos epidérmicos o de la zona de la membrana basal (ZMB). En algunas de estas entidades, esos anticuerpos inducen una respuesta inflamatoria patogénica que, al menos en parte, está mediada por la activación local del SdC, la cual desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas y, en consecuencia, ocasiona el reclutamiento de células inflamatorias. Si bien se han detectado depósitos de C3, C1q, C5, ficolinas, MAC, fibrinógeno o properdina en la sustancia intercelular epidérmica o en la ZMB en diferentes

enfermedades ampollares, hasta el momento solo hay evidencia para considerar que el SdC tiene una participación importante en dos de ellas: el penfigoide ampollar y la epidermólisis ampollar adquirida (EAA)¹².

El penfigoide ampollar es la enfermedad ampollar autoinmune más frecuente. Su incidencia anual estimada es de 2,4 a 21,7 casos nuevos por millón de habitantes¹². Suele manifestarse por ampollas tensas sobre piel normal o sobre lesiones urticariformes o eccematosas, localizadas en los miembros inferiores o hasta de distribución generalizada (Foto 3). Su diagnóstico se basa en el hallazgo histológico de ampollas dermoepidérmicas asociadas a un infiltrado inflamatorio dérmico con abundantes eosinófilos. A través de técnicas de inmunofluorescencia, se detectan depósitos de inmunoglobulinas G, M o A, o C3, con disposición lineal en la unión dermoepidérmica. Su fisiopatogenia no se conoce con exactitud, pero está caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos BP180 y BP230 localizados en la ZMB. El papel de la activación de las vías clásica y alternativa del SdC en esta patología se demostró en diversos estudios de investigación con modelos murinos, en los cuales se evidenció que la depleción de C4 y C5, así como la administración de anti-C1q evitan el desarrollo de la enfermedad¹². A su vez, se comprobó que la magnitud del depósito de C3 perilesional en los pacientes con penfigoide ampollar se relaciona directamente con la actividad clínica y serológica de la enfermedad. La capacidad funcional de activación del SdC por los autoanticuerpos del penfigoide ampollar se asocia a la gravedad de la enfermedad y a los títulos de estos^{18,19}.

La EAA es una enfermedad ampollar autoinmune subepidérmica crónica, poco frecuente, que afecta a los adultos, y compromete la piel y las mucosas. Se manifiesta por ampollas tensas en las zonas de roce o de traumatismos, las cuales clásicamente, pero no de manera exclusiva, asientan sobre piel no inflamada y se resuelven con la formación de cicatrices atróficas, además de alteraciones pigmentarias y de la queratinización. La EAA se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG contra el colágeno de tipo VII, los cuales son, por sí mismos, patogénicos y se depositan en la ZMB, junto con C3 y fibrinógeno. Los anticuerpos anticolágeno VII activan las vías clásica y alternativa del SdC, con la formación de C5a, capaz de activar su receptor C5aR1 y desencadenar la enfermedad. En modelos murinos, el bloqueo de dicho receptor con autoanticuerpos genera un fenotipo leve de EAA y en modelos con animales que carecen por completo de C5aR1, se observó una protección contra la enfermedad^{12,20}.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cuya prevalencia se estima en 2-4% de la población occidental. Se presenta con mayor frecuencia como pápulas o placas eritematoescamosas en la región extensora de los codos y las rodillas, el cuero cabelludo y la zona lumbosacra (Foto 4). Con menor frecuencia, puede hacerlo como lesiones generalizadas, pustulosas y ungulares exclusivas, eritrodermia y compromiso articular. El diagnóstico suele ser clínico. El estudio histológico de las lesiones cutáneas, que es útil en los casos de presentación atípica, evidencia paraqueratosis, acantosis regular de la epidermis con elongación de las redes de crestas, ausencia de la capa granulosa y capilares dilatados en la dermis papilar. En la epidermis, puede observarse migración transepidérmica de neutrófilos hacia la capa córnea y formación de microabscesos de Munro. Si bien la fisiopatogenia de la psoriasis no se conoce con exactitud, hay evidencia de que en ella participan el sistema inmune innato y el adaptativo. Se considera que en la psoriasis existiría una activación bimodal del sistema inmunitario, con aparición sucesiva o simultánea de una respuesta autoinflamatoria innata en la cual predominan neutrófilos, IL-1beta y TNF-alfa, y otra autoinmune adaptativa mediada por las células T y la activación del eje IL-23/IL-17. Se propone que el SdC podría ser uno de los factores que vinculan ambos tipos de respuesta entre sí. Esto se demostró en dos estudios de investigación recientes con modelos murinos, los cuales evidenciaron que la deficiencia de C3 (adquirida o heredada) reduce de forma significativa los niveles de IL-1beta, TNF-alfa, IL-17a e IL-23 y, la infiltración de neutrófilos en la piel, así como la expresión clínica de la enfermedad. Por otro lado, existe una activación de la vía alternativa meramente cutánea en los pacientes con psoriasis. Tal activación se constató mediante los depósitos de C3b en el estrato córneo y también de anafilotoxinas C3a, C4a y C5a, en particular, luego del efecto isomórfico de Koebner. Si bien diferentes hipótesis explican la activación del complemento en la psoriasis, como la presencia de autoanticuerpos naturales contra los carbohidratos del estrato córneo o la activación independiente de C5 por proteasas localizadas en dicho estrato, la función del complemento aún se desconoce¹³.

Patología	Hallazgos	Mecanismo de activación del complemento
Acné vulgar	Depósitos de C3b perivascular y en la zona de la membrana basal foliculosebácea en comedones como lesiones inflamatorias	Presencia de <i>C. acnes</i> , anticuerpos naturales contra el estrato córneo, depósito de complejos inmunes
	Liberación cutánea de C5a	Activación de las vías clásica y alternativa, con quimioatracción de neutrófilos e inflamación de los comedones
Hidradenitis supurativa	Expresión de los genes del complemento a nivel cutáneo	Desconocido
	Aumento de C5a y C5b-9 en el suero	Activación sistémica del complemento mediante TNF-alfa, IL-1beta, patrones moleculares asociados a patógenos y a daño
Lupus eritematoso	Hipocomplementemia por deficiencia congénita de C1q, C1r, C1s, C2 y C4 Variación en el número de copias genéticas de C4	Pérdida de la tolerancia inmune Formación de autoanticuerpos Eliminación insuficiente de los cuerpos apoptóticos
	Reducción de C1q en el suero	Deficiencia congénita de C1q Activación de la vía clásica Anticuerpos anti-C1q
	Aumento de los autoanticuerpos anti-C1q en el suero Formación de complejos Ag-C1q y anticuerpo anti-C1q	La unión prolongada de C1q a los cuerpos apoptóticos y la falta de remoción de este complejo inducen la formación de autoanticuerpos anti-C1q El complejo Ag-C1q y el anticuerpo anti-C1q activan la vía clásica del complemento
Urticaria crónica espontánea	Disminución de la capacidad del suero para liberar histamina de basófilos con la inactivación del SdC Depósito dérmico de complemento de 30% de los casos	La unión de autoanticuerpos IgG fijados al receptor IgE o IgE en los mastocitos activa la vía clásica del SdC, y se genera C5a y C5b-9. El C5a activaría a los mastocitos
Vasculitis cutánea de pequeños vasos	Depósitos de inmunoglobulinas, C3c y fibrinógeno en las paredes de los vasos dérmicos y alrededor de ellas Aumento de C3d y C5b-9 en el suero	Depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares con activación sistémica de la vía clásica del SdC
Vasculitis urticariana	Autoanticuerpos anti-C1q en el suero Formación de complejos Ag-C1q y anticuerpo anti-C1q Disminución de CH50, C2 y C4 en el suero Depósitos de inmunoglobulinas, C3c y fibrinógeno en las paredes de los vasos dérmicos	La unión de los anticuerpos anti-C1q a la región colágena de C1q activa la vía clásica del SdC

TABLA 5: Sistema del complemento y su acción en diversas patologías cutáneas^{12,13}.

Carácter	Subtipo	Mediador	Concentración de C1INH	Actividad de C1INH	C4	C1q	Etiología
Hereditario	Tipo 1	Bradicinina	↓	↓	↓	Normal	Mutación del gen C1INH
	Tipo 2		Normal o ↑	↓	↓	Normal	Mutación del gen C1INH
	Tipo 3		Normal	Normal o ↓	Normal	Normal	Mutación del factor XII
Adquirido	Tipo 1	Bradicinina	↓	↓	↓	↓	Enfermedad linfoproliferativa B
	Tipo 2		↓	↓	↓	↓	Autoanticuerpos anti-C1INH
	Alérgico	Histamina	Normal	Normal	Normal	Normal	Urticaria aguda y crónica
	Medicamentoso	Bradicinina	Normal	Normal	Normal	Normal	IECA, ATII, hormonas

TABLA 6: Clasificación y fisiopatología del angioedema¹⁴.

C1INH: inhibidor de la fracción C1 del complemento; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ATII: inhibidores de la angiotensina II.

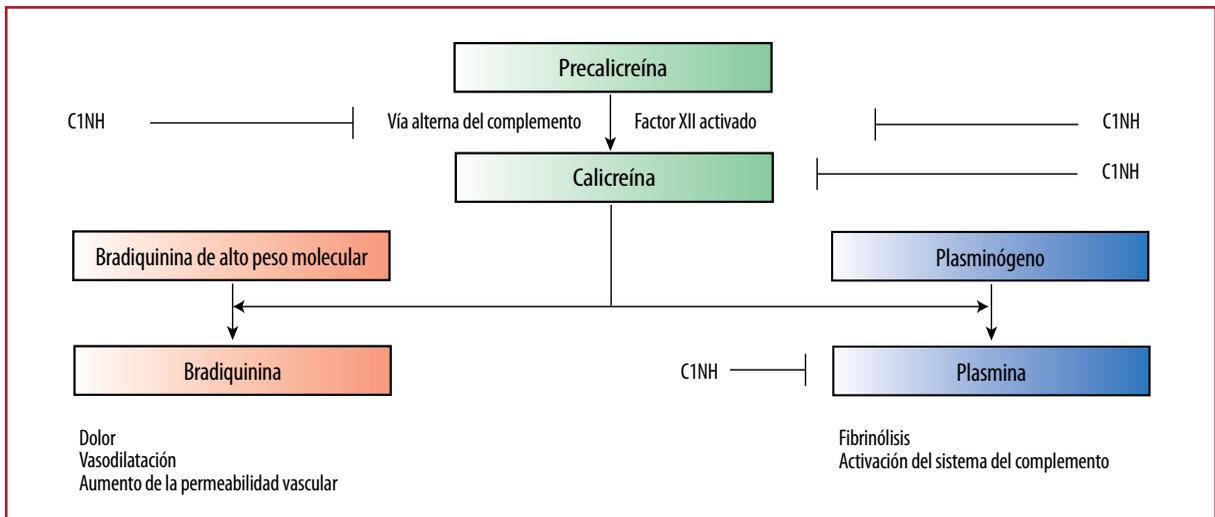


FIGURA 2: Fisiopatología resumida del angioedema hereditario.

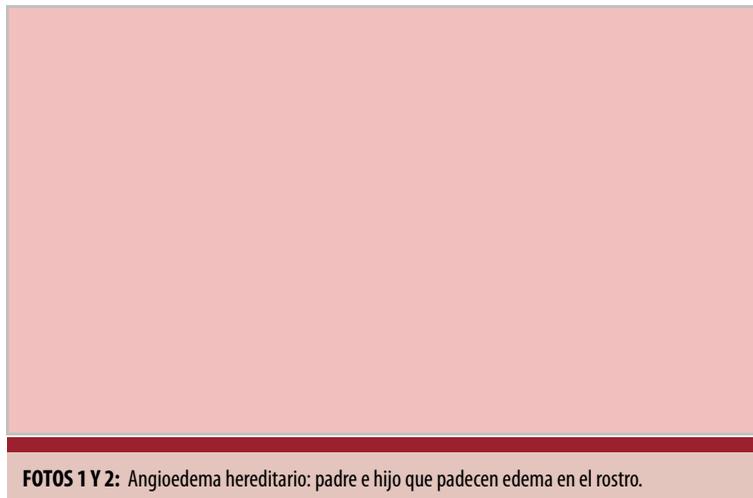


FOTO 3: Penfigoide ampollar: ampollas tensas de contenido seroso y serohemático, que se asientan sobre placas eritematosas.



FOTO 4: Psoriasis vulgar: placas eritematoescamosas.

LABORATORIO DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El estudio de laboratorio del SdC se lleva a cabo en el suero, la muestra debe transportarse en hielo y el procesamiento debe ser rápido. El manejo inadecuado de la muestra afecta la interpretación de los resultados, dada la activación del SdC *in vitro*. Una vez centrifugada la muestra, se conserva a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁶.

Existen estudios de cuantificación de sus componentes, de los productos activados, de anticuerpos dirigidos al SdC y de algunos fármacos modificadores de la función. Además, hay inmunoanálisis funcionales o pruebas hemolíticas de las diferentes vías de activación.

En los pacientes con sospecha de deficiencia o de enfermedades asociadas al SdC, se inicia el algoritmo diagnóstico con el estudio funcional de las vías clásica (CH50) y alternativa (AH50), mediante estudios hemolíticos sobre eritrocitos de oveja o de conejo, respectivamente. En el caso de la vía clásica, CH50 hace referencia a la dilución del suero del paciente necesario para lisar el 50% de los eritrocitos de oveja cubiertos de anticuerpos capaces de activar el complemento. Un CH50 normal indica que los componentes de la vía clásica del paciente se encuentran intactos²¹. En el caso del AH50, se eligen eritrocitos de conejo no sensibilizados, dado que su baja concentración de ácido siálico activa la vía alternativa del SdC. La interpretación de AH50 es similar a la de CH50 y sus alteraciones indi-

can deficiencias en las cascadas específicas, lo que obliga a descartar alteraciones del SdC mediante estudios funcionales y cuantitativos de los componentes. La función de la vía de las lectinas se determina mediante estudios de inmunoanálisis por ELISA, donde se utiliza manano como antígeno que se une a MASP. Así, MASP-manano escinde a C4 y su producto se conjuga por anticuerpos demostrables por este método²². El algoritmo diagnóstico ante la presunción de deficiencias en el SdC se describe en la Figura 3.

Las técnicas de cuantificación del SdC utilizan métodos de inmunohistoquímica, inmunodifusión, turbidimetría y nefelometría (dispersión de la radiación a medida que atraviesa una partícula). Las proteínas de elección para análisis son C3 y C4 tanto intactas como también sus fragmentos solubles durante la activación. Su interpretación debe ser cautelosa, ya que la síntesis de los fragmentos aumenta durante las fases iniciales de la inflamación. Si se sospecha un angioedema hereditario, debe también evaluarse la función y concentración de C1INH, mientras que en los casos adquiridos se sugiere cuantificar los anticuerpos anti-C1q. Si se detecta la alteración simultánea de múltiples componentes, se debe sospechar la presencia de enfermedades inmunitarias con consumo de complemento, entre las que se destacan el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la crioglobulinemia⁶.

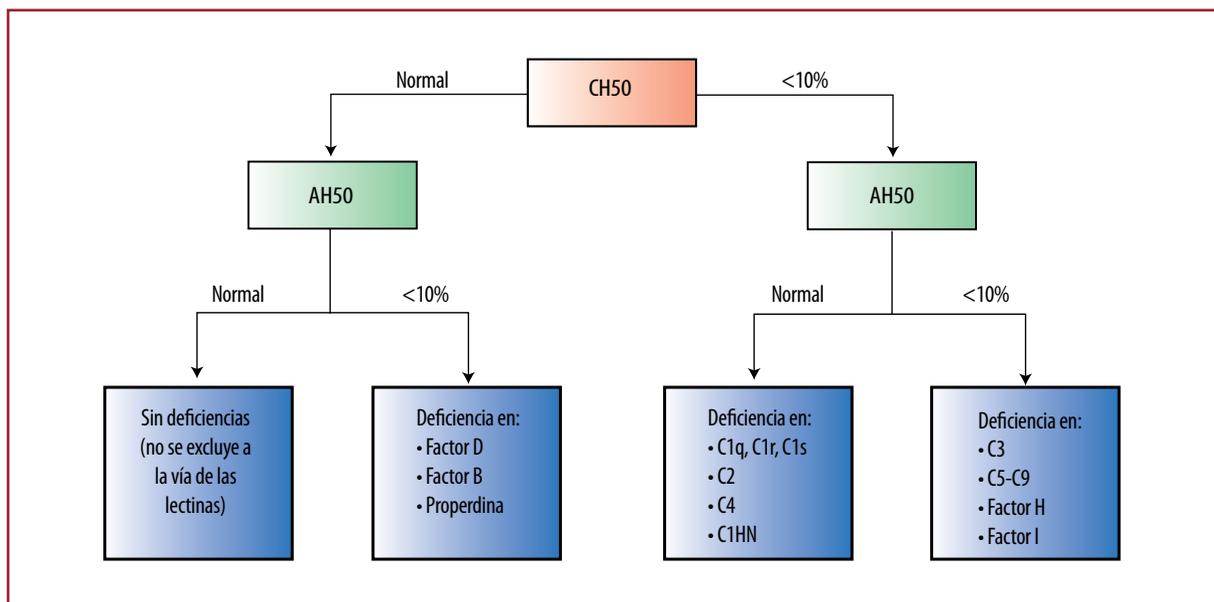


FIGURA 3: Algoritmo de laboratorio en caso de sospecha de alteración o disfunción del sistema del complemento⁶.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Carla Ritchie el aporte de la iconografía del angioedema hereditario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2012;2:103-111.
2. Chaplin H Jr. Review: the burgeoning history of the complement system 1888-2005. *Immunohematology*. 2005;21:85-93.
3. Pérez Torres D, Corell Almuzara A. El sistema de complemento I: elementos, vías de activación y vía lítica final. [en línea] *Immunomedia.org*. 2018. [Consultado septiembre 2021].
4. Bohlsion SS, Garred P, Kemper C, Tenner AJ. Complement nomenclature-deconvoluted. *Front Immunol*. 2019;10:1308.
5. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:433-459.
6. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clin Lab Med*. 2019;39:579-590.
7. Garred P, Genster N, Pilely K, Bayarri-Olmos R, et al. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol Rev*. 2016;274:74-97.
8. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system. Part I - Molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262.
9. Bubeck D. The making of a macromolecular machine: assembly of the membrane attack complex. *Biochemistry*. 2014;53:1908-1915.
10. Klos A, Tenner AJ, Johswich K-O, Ager RR, et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol*. 2009;46:2753-2766.
11. Campbell RD, Law SK, Reid KB, Sim RB. Structure, organization, and regulation of the complement genes. *Annu Rev Immunol*. 1988;6:161-195.
12. Edwards G, Diercks GFH, Seelen MAJ, Horvath B, et al. Complement activation in autoimmune bullous dermatoses: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2019;10:1477.
13. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, et al. Complement activation in inflammatory skin diseases. *Front Immunol*. 2018;9:639.
14. Jurado-Palomo J, Caballero T. Pathophysiology of bradykinin-mediated angioedema: The role of the complement system. En: Kartal SP, Kutlubay ZA. *Comprehensive review of urticaria and angioedema*. Londres: IntechOpen, 2017:151-176. Disponible en <https://www.intechopen.com/chapters/54364> doi: 10.5772/67704.
15. Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S262-271.
16. Panelius J, Meri S. Complement system in dermatological diseases - fire under the skin. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:3.
17. Ali FR, Al-Niaimi F. The role of the complement system in dermatological disease. *Expert Rev Dermatol*. 2012;7:359-366.
18. Chiorean RM, Baican A, Mustafa MB, Lischka, A, et al. Complement-activating capacity of autoantibodies correlates with disease activity in bullous pemphigoid patients. *Front Immunol*. 2018;9:2687.
19. Romeijn TR, Jonkman MF, Knoppers C, Pas HH, et al. Complement in bullous pemphigoid: results from a large observational study. *Br J Dermatol*. 2017;176:517-519.
20. Mateo-Pascual MC, Pérez-Unanua MP, Muñoz-González Y, Alert Flo N. Epidermólisis ampollosa adquirida relacionada con el estrés. *Semergen*. 2011;37:508-510.
21. Pérez JMF, Polvo ENJ, Padilla SEE. Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura. Parte II. Deficiencias de la vía alterna, lectinas, vía terminal, control, regulación y receptores del complemento. Diagnóstico y tratamiento de inmunodeficiencias del complemento. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2018;27:44-48.
22. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, Mollnes TE, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods*. 2005;296:187-198.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) El complejo C1q2s2 de la vía clásica del complemento activa:
A- C3
B- C4
C- C5
D- C6
- 2) La vía clásica del complemento se activa mediante:
A- Receptores de reconocimiento de patrones.
B- Ficolinas.
C- Complejos inmunes.
D- MASP 1 y 2.
- 3) Los factores que activan la vía alternativa del complemento incluyen:
A- Factor B e I.
B- Factor H e I.
C- Factor B y H.
D- Factor B y D.
- 4) La convertasa de C5:
A- Se activa únicamente por la vía clásica.
B- Escinde e inactiva a C5.
C- Induce la formación del complejo de ataque a la membrana.
D- Activa la convertasa de C3.
- 5) ¿Qué factor del complemento se encuentra alterado en el angioedema hereditario?
A- C1INH.
B- C1s.
C- C2.
D- Factor I.
- 6) ¿Cuál de los siguientes factores presenta una acción anafilotóxica?
A- C5b
B- C3a
C- C3b
D- C4b
- 7) ¿Cuál de las siguientes proteínas de membrana presenta una acción inhibitoria sobre el sistema del complemento?
A- CD55.
B- C1INH.
C- Factor H.
D- Clusterina.
- 8) Los autoanticuerpos anti-C1q son típicos de una de las siguientes patologías:
A- Acné vulgar.
B- Epidermólisis ampollar.
C- Hidradenitis supurativa.
D- Lupus eritematoso.
- 9) La causa más frecuente del angioedema hereditario es:
A- La mutación de C1INH con aumento de histamina.
B- La mutación de C3 con aumento de histamina.
C- La mutación de C1INH con aumento de bradicininas.
D- La mutación de C3 con aumento de bradicininas.
- 10) En caso de un estudio de laboratorio con valores de CH50 normales y una función de AH50 menor del 10%, debe sospecharse primero una alteración de:
A- La vía alternativa del complemento.
B- La vía clásica del complemento.
C- La vía de las lectinas.
D- La vía lítica terminal.

Respuestas correctas Vol. XXVII, N.º 3, 2021

1. B / 2. B / 3. C / 4. D / 5. D / 6. A / 7. C / 8. D / 9. D / 10. A