

## Kombiniert-heterozygote Defizienz von Komplementfaktor C7 bei einer Patientin mit rezidivierender Meningitis

Rebecca Schirinzi<sup>1</sup>, Jean Pierre Lantin<sup>2</sup>, Véronique Frémeaux-Bacchi<sup>3</sup>, Jürg A. Schifferli<sup>1</sup>, Marten Trendelenburg<sup>1,4</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Die Assoziation zwischen Komplementdefizienzen, insbesondere von Komponenten der terminalen Kaskade (C5–C9), und dem Auftreten von Meningokokkeninfekten und bakteriellen Meningitiden ist gut beschrieben.

□ **Fallbeschreibung:** In dem vorliegenden Fallbericht wird dabei erstmals ein kombiniert-heterozygoter Defekt im C7-Gen beschrieben, der noch eine Restproduktion von C7 erlaubte. Diese Restproduktion reichte jedoch nicht aus, um vor rezidivierenden Meningitiden zu schützen.

□ **Schlussfolgerung:** Der Fallbericht zeigt erneut den Stellenwert der Komplementdiagnostik bei Patienten mit Meningokokkeninfekt und die Notwendigkeit, auch Patienten mit reduzierter, aber noch messbarer Komplementaktivität einer weiteren Abklärung auf eine Komplementdefizienz zuzuführen.

**Schlüsselwörter:** Komplement · Defizienz · Meningitis

*Med Klin 2006;101:655–8.*

DOI 10.1007/s00063-006-1070-4

### ABSTRACT

**Combined-Heterozygous Deficiency of Complement C7 in a Patient with Recurrent Meningitis**

□ **Background:** The association between complement deficiencies and the increased risk for meningococcal infections and bacterial meningitis is well described and most striking in patients with deficiencies of one of the late complement components, i.e., C5–C9.

□ **Case Report:** In the presented study the first case of a patient with combined-heterozygous deficiency of complement C7 is described. The defect led to a strongly reduced but still measurable production of C7. However, the low concentration of C7 was not protective against recurrent bacterial meningitis.

□ **Conclusion:** The reported case illustrates once again the necessity of complement analysis in patients with meningitis. Not only patients with undetectable complement activity but also those with strongly reduced but still measurable complement function should be analyzed for a possible complement deficiency.

**Key Words:** Complement · Meningitis · Deficiency

*Med Klin 2006;101:655–8.*

DOI 10.1007/s00063-006-1070-4

Bei genetisch bedingten Defizienzen von Komplementfaktoren handelt es sich meist um autosomal-rezessive Erbkrankheiten. Heterozygote Patienten produzieren dabei eine annähernd normale Menge des betroffenen Komplementproteins. Häufungen bestimmter Krankheiten werden vor allem bei Patienten beobachtet, deren betroffenes Komplementprotein stark erniedrigt oder nicht messbar ist, wie dies bei homozygoten oder kombiniert-heterozygoten Defekten beobachtet wird.

Defizienzen der terminalen Komplementkomponenten führen vermehrt zu Infekten durch Neisserien, insbesondere *Neisseria meningitidis*. In der vorliegenden Fallbeschreibung berichten wir über eine junge Patientin mit rezidivierenden bakteriellen Meningitiden. Ursächlich fand sich dabei eine hier erstmals beschriebene kombiniert-heterozygote Defizienz von Komplementfaktor C7.

### Fallbeschreibung

□ **Anamnese:** Die 22-jährige Patientin wurde im August 2002 wegen eines Status febrilis mit Cephalaea, Übelkeit und leichter psychomotorischer Verlangsamung hospitalisiert. Sie berichtete über einen seit 5 Tagen bestehenden grippalen Infekt mit Fieber bis 39 °C. Chronische Erkrankungen und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme wurden verneint. Die Patientin berichtete jedoch von einer im Alter von 19 Jahren aufgetretenen bakteriellen Meningitis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Es handelte sich dabei um einen Infekt mit *Neisseria meningitidis* der Serogruppe W135, von dem sie sich vollständig erholte. Die übrige Vorgeschichte war bland. In der Familienanamnese fiel auf, dass auch der Vater der Patientin dreimalig eine Meningitis gehabt hatte. Die Erreger dieser Meningitisepisoden waren retrospektiv nicht mehr zu ermitteln.

<sup>1</sup> Innere Medizin B, Universitätsspital Basel, Schweiz,

<sup>2</sup> Pregassona, Schweiz,

<sup>3</sup> Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, Frankreich,

<sup>4</sup> Labor für Klinische Immunologie, Departement Forschung, Universitätsspital Basel, Schweiz.

## KASUISTIK

□ **Klinischer Aufnahmebefund:** Bei der Aufnahme war die Patientin leicht somnolent und febril, jedoch in einem guten Allgemeinzustand. Der Glasgow-Coma-Score lag bei 15. Der Blutdruck betrug 80/60 mmHg, die Pulsfrequenz 100/min und die periphere Sauerstoffsättigung 93%. Bis auf einen leichten Meningismus war die Patientin im übrigen internistischen und neurologischen Status unauffällig. Insbesondere bestanden keine Petchien und keine Photo- oder Phonophobie.

□ **Laborbefunde:** Im Blutbild fanden sich eine normozytär-normochrome Anämie mit einem Hämoglobin von 10,3 g/dl (Norm 12,0–16,0 g/dl) und eine Leukozytose von 40 500/μl (Norm 4 000–10 000/μl) mit relativer Lymphopenie (6%) und Linksverschiebung (55% stabkernige Granulozyten). Außerdem zeigten sich eine Thrombozytopenie von 131 000/μl (Norm 150 000–450 000/μl) und eine Spontan-INR (International Normalized Ratio) von 1,6. Das C-reaktive Protein betrug 131,1 mg/dl (Norm < 5 mg/dl). Die weiteren laborchemischen Parameter wie Elektrolyte, Lactat, Nieren- und Leberwerte waren bis auf eine leicht erhöhte Alaninaminotransferase (55 U/l, Norm < 37 U/l) unauffällig.

□ **Ergänzende Untersuchungen:** Die Liquoranalyse war vereinbar mit einer bakteriellen Meningitis (makroskopisch trüber Liquor mit 1 280 Leukozyten/μl, vorwiegend neutrophile Granulozyten), jedoch konnten weder im Direktpräparat noch in der Kultur Erreger nachgewiesen werden. Auch die Blutkulturen blieben steril.

Nach Abheilung der Meningitis-episode und Entlassung stellte sich die Patientin zur immunologischen Abklärung vor. Ein Kontrollblutbild war jetzt unauffällig, ein Immunglobulinmangel (IgG, IgM, IgA) oder eine IgG-Subklassendefizienz ließ sich nicht feststellen. Außerdem fanden sich nach Impfung protektive IgG-Antikörper-Titer gegen Tetanus, Diphtherie, *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken. Allerdings fiel ein deutlich erniedrigter Wert beim Komplementfunktionstest (CH50) von 23% (Norm > 70%) auf. Im Wissen, dass rezidivierende Meningitiden gehäuft bei Defizienzen

Tabelle 1. Komplementwerte der Patientin und ihrer Familie.

	Patientin	Vater	Mutter	Schwester	Normwerte
CH50 (%)	23	0	88	90	70–130
C3-Antigen (mg/l)	881	1 390	803	1 060	660–1 250
C4-Antigen (mg/l)	181	235	170	158	93–380
C5-Antigen (%)	112	123	114	92	60–140
C6-Antigen (%)	120	103	122	74	60–140
C7-Antigen (%)	1	< 0,1	65	60	60–140
C8-Antigen (%)	132	135	145	89	60–140
C9-Antigen (%)	131	98	107	88	60–140

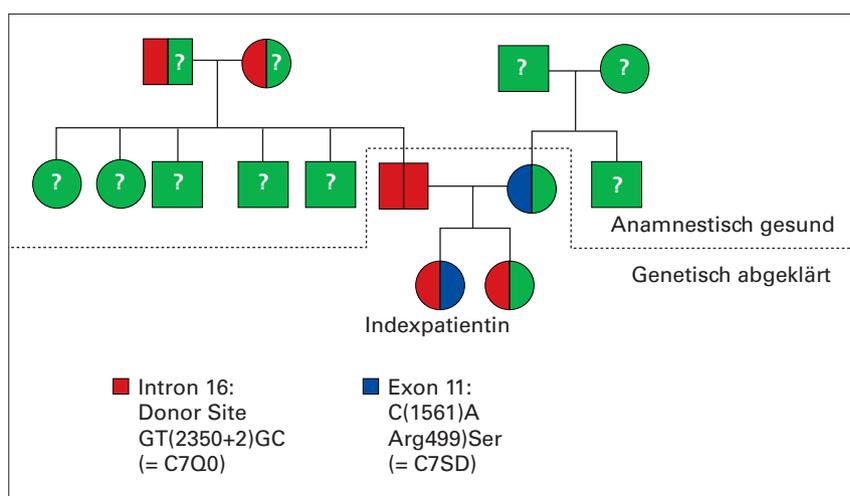


Abbildung 1. Stammbaum der Patientenfamilie bezüglich C7-Defizienzen. Die Verwandtschaft zweiten Grades der Patientin wurde genetisch nicht untersucht, Meningitis-episoden wurden jedoch nicht beschrieben. Diese klinische Beobachtung schließt weitere heterozygote oder auch homozygote Komplementdefizienzen bei den Angehörigen nicht aus.

der terminalen Komplementfaktoren C5–C9 vorkommen, wurde daher eine eingehende Analyse des Komplementsystems der Patientin, ihrer fast gleich alten Schwester und ihrer Eltern veranlasst.

Bei der Patientin zeigte sich dabei in der antigenetischen Bestimmung der Komplementfaktoren ein deutlich erniedrigter Wert für C7 (1% der Norm). Diese geringe Restmenge an C7 hatte ausgereicht, um 23% der hämolytischen Komplementfunktion (CH50) aufrechtzuerhalten. Eine ähnliche, aber noch ausgeprägtere Konstellation mit nicht mehr nachweisbarem CH50 und C7 fand sich beim Vater der Patientin (0% bzw. < 0,1% der Norm), während die Schwester und die Mutter nur leicht verminderte Konzentrationen an C7 mit noch normalem CH50 aufwiesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Aufgrund dieser Wer-

te erfolgte eine molekularbiologische Untersuchung, welche die C7-Defizienzen bestätigte. Interessanterweise fand sich dabei beim Vater der Patientin ein homozygoter Defekt auf dem Gen für C7 in Intron 16 [Donor Site GT(2350+2)GC, entsprechend C7Q0], während bei der Mutter ein anderer, heterozygoter Defekt in Exon 11 vorlag [C(1561)A, entsprechend C7SD]. Bei der Patientin war es daraus zu einem kombiniert-heterozygoten Defekt (C7Q0/C7SD) gekommen, während die Schwester nur heterozygot für die vom Vater geerbte Mutation war (Abbildung 1).

## Therapie und Verlauf

Unter empirischer antibiotischer Therapie heilte die Meningitis komplikationslos aus. Bei der Patientin und ihrem Vater wurde eine prophylaktische

Meningokokken- und Pneumokokkenimpfung durchgeführt. Außerdem wurde empfohlen, bei Auftreten von Fieber sofort eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin zu beginnen. Weitere Meningitisepisoden wurden bislang (> 3 Jahre nach der geschilderten Episode) nicht beobachtet.

## DISKUSSION

Bei der hier vorgestellten Patientin liegt eine erstmals beschriebene kombiniert-heterozygote Defizienz von C7 vor. Aus den Untersuchungsergebnissen lässt sich ableiten, dass die von der Mutter vererbte Mutation C7SD noch eine geringe Restproduktion von C7 erlaubt, während es bei der vom Vater vererbten Mutation C7Q0 zu einem vollständigen Erliegen der Produktion kommt. Die geringe Restproduktion von C7 bei der Patientin erlaubt eine noch messbare hämolytische Funktion der Komplementkaskade (CH50), reicht aber offensichtlich nicht aus, um vor Infekten mit Meningokokken zu schützen.

Das Komplementsystem stellt einen wichtigen Abwehrmechanismus gegen Infekte durch Neisserien dar, die trotz guter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten aufgrund des Risikos für einen septischen Schock eine Mortalität von bis zu 40% haben [1]. Patienten mit bekannter Defizienz der terminalen Komplementfaktoren neigen zu rezidivierenden Infekten durch Meningokokken. Die Gesamthäufigkeit hereditärer Komplementdefizienzen bei Patienten mit Status nach nicht näher differenzierter bakterieller Meningitis ist sehr variabel und beträgt je nach Studie zwischen 1% und 25% [2–5]. Untersuchungen an Patienten mit Zustand nach bewiesener Meningokokkenmeningitis zeigten z.T. sogar eine Prävalenz der Komplementdefizienzen von bis zu 50%, insbesondere bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung wie in dem hier beschriebenen Fall [4, 6–11]. Diskrepanzen zwischen den teilweise sehr unterschiedlichen Studienergebnissen lassen sich dabei u.a. auf verschiedene Rekrutierungsmethoden, unterschiedliche Diagnostik und genetische Unterschiede der Patientenkollektive zurückführen.

Auch bei gesunden Familienangehörigen betroffener Patienten sind

Komplementdefizienzen gut beschrieben. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Komplementdefizienz nicht zwingend zu einer Meningitis führen muss [12–14]. Außerdem fällt auf, dass komplementdefiziente Patienten überdurchschnittlich häufig Infekte durch eher seltene Serogruppen wie X, Y oder W135 hatten, das Alter bei Erstmanifestation höher als bei komplement-suffizienten Patienten war und in bis zu 40% Rezidive auftraten [1, 6, 15].

Aufgrund der o.g. Punkte ist es empfehlenswert, bei allen jungen Patienten mit Meningitis eine Komplementabklärung mittels Bestimmung des CH50 durchzuführen, insbesondere bei rezidivierenden Episoden oder positiver Familienanamnese. Wegen des häufig ausgeprägten Komplementverbrauchs im Akutstadium der Erkrankung sollte diese Untersuchung erst nach Ausheilen der Episode erfolgen. Neben dem gut etablierten CH50-Test ist jetzt auch eine ELISA-basierte Methode verfügbar, mit der alle drei Aktivierungswege der Komplementkaskade zuverlässig funktionell untersucht werden können [16]. Bei Defizienzen der terminalen Komplementkomponenten kommt es dabei zu einer verminderten oder sogar ganz aufgehobenen Aktivität aller drei Aktivierungswege. Ein solcher Befund sollte eine weitergehende Abklärung auf eine Komplementdefizienz nach sich ziehen und auch Verwandte ersten Grades einschließen [1, 17–19]. Neben der rein quantitativen, also antigenetischen Bestimmung von Komplementfaktoren ist es auch möglich, diese funktionell, z.B. durch Resubstitution mit gereinigten Einzelkomponenten, zu bestimmen.

Ist die Diagnose gestellt, erachten wir eine gründliche Aufklärung der Patienten für wichtig, damit diese bei Infektzeichen richtig reagieren und ggf. einen Arzt oder ein Krankenhaus aufsuchen [1, 18]. Mittel der Wahl bei komplementdefizienten Patienten mit gesichertem Meningokokkeninfekt ist wie bei komplement-suffizienten Patienten Penicillin G, bei Resistenzen und/oder Penicillinallergie meist ein Cephalosporin der dritten Generation. Nach Abheilung erscheint unseres Erachtens wegen der Häufung atypischer Serogruppen eine prophylaktische

Impfung gegen Meningokokken und auch gegen Pneumokokken gerechtfertigt [1, 7, 20]. Zusätzlich erhielten unsere Patientin und ihr Vater eine Stand-by-Medikation mit Amoxicillin für den Fall eines fieberhaften Infekts.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Bei allen jungen Patienten mit Meningokokkenmeningitis sollte eine Komplementdefizienz in Betracht gezogen und aktiv gesucht werden. Bereits eine deutlich verminderte Funktion der Komplementkaskade (CH50) sollte eine eingehende Abklärung unter Einschluss der nächsten Verwandten nach sich ziehen. Durch eine gute Patientenaufklärung und prophylaktische Impfungen können so Rezidive vermieden bzw. frühzeitig therapiert werden.

## Literatur

1. Debard AL, Lamy B, Monneret G, et al. FcgammaRIIIb and complement component C7 deficiency in a patient with recurrence of fulminant meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 2005;40: 1679–83.
2. Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, et al. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. *Clin Infect Dis* 1994;18:780–4.
3. Maitra S, Ghosh SK. Recurrent pyogenic meningitis – a retrospective study. *Q J Med* 1989;73: 919–29.
4. Platonov AE, Beloborodov VB, Verzhinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:374–92.
5. 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;63: 243–73.
6. Fijen CA, Kuijper EJ, Hannema AJ, et al. Complement deficiencies in patients with late old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet* 1989;2:585–8.
7. D'Amelio R, Agostoni A, Biselli R, et al. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scand J Immunol* 1992;35: 589–95.
8. Nishizaki M. The association between deficiency of terminal complement components and the occurrence of meningococcal meningitis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1992;83:201–8.
9. Schlesinger M, Nave Z, Levy Y, et al. Prevalence of hereditary properdin, C7 and C8 deficiencies in patients with meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* 1990;81:423–7.
10. Fijen CA, Kuijper EJ, Te Bulte MT, et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999;28:98–105.
11. Ellison RT 3rd, Kohler PF, Curd JG, et al. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983;308:913–6.
12. Delage JM, Bergeron P, Simard J, et al. Hereditary C7 deficiency. Diagnosis and HLA studies in a

## KASUISTIK

- French-Canadian family. *J Clin Invest* 1977;60:1061–9.
13. Lee TJ, Utsinger PD, Snyderman R, et al. Familial deficiency of the seventh component of complement associated with recurrent bacteremic infections due to *Neisseria*. *J Infect Dis* 1978;138:359–68.
14. Wellek B, Opferkuch W. A case of deficiency of the seventh component of complement in man. Biological properties of a C7-deficient serum and description of a C7-inactivating principle. *Clin Exp Immunol* 1975;19:223–35.
15. Zimran A, Rudensky B, Kramer MR, et al. Hereditary complement deficiency in survivors of meningococcal disease: high prevalence of C7/C8 deficiency in Sephardic (Moroccan) Jews. *Q J Med* 1987;63:349–58.
16. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, 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;296:187–98.
17. Angibaud G, Durand G, Rascol A, et al. Recurrent *Neisseria meningitidis* meningitis associated with homozygote complement C7 fraction deficiency. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:237–8.
18. Corvini M, Randolph C, Aronin SI. Complement C7 deficiency presenting as recurrent aseptic meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:200–5.
19. Rameix-Welti MA, Chedani H, Blouin J, et al. *Neisseria meningitidis* infection. Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement. *Presse Med* 2005;34:425–30.
20. Schlesinger M, Greenberg R, Levy J, et al. Killing of meningococci by neutrophils: effect of vaccination on patients with complement deficiency. *J Infect Dis* 1994;170:449–53.

**Korrespondenzanschrift****Dr. Marten Trendelenburg***Innere Medizin B/**Klinische Immunologie**Universitätsspital Basel**Petersgraben 4**4031 Basel**Schweiz**Telefon (+41/61) 265-2525**Fax -4759**E-Mail: marten.trendelenburg@unibas.ch*