

Komplementfunktion

1 Bakgrund

Analys av komplementfunktion är en grundanalys vid utredning av komplementsystemet och är central för att utesluta/påvisa komplementbrist. Medfödd eller förvärvad komplementbrist kan misstänkas vid bl.a. benägenhet för allvarliga infektioner med kapslade bakterier, särskilt meningokockinfektion, angioödem utan annan förklaring, vissa ovanliga komplementrelaterade glomerulonefriter, atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom, paroxysmal nokturn hemoglobinuri samt SLE och närbesläktade sjukdomar. Även vid immunkomplexsjukdomar och andra sjukdomar med ökad komplementaktivering kan komplementfunktionen bli låg till följd av konsumtion av en eller flera komplementfaktorer.

Komplementsystemet är en viktig del av kroppens medfödda immunförsvaret och har även en känd inverkan på det adaptiva immunsystemet och beröringspunkter med bl.a. koagulations- och kontaktaktiveringssystemen. Inom komplementsystemet, som totalt omfattar drygt 30 proteiner i serum, kan fyra funktionella enheter urskiljas: a. den klassiska aktiveringsvägen (C1, C4, C2, C3), b. den alternativa aktiveringsvägen (C3, faktor B, faktor D, properdin), c. lektinvägen för komplementaktivering (mannan-bindande lektin (MBL) och ficoliner, MBL-associerade serin proteaser (MASP), C4, C2, C3) och d. den terminala effektorsekvensen C5-C9, som ger upphov till det cytotoxiska membranattackkomplexet (MAC). Flera specifika hämmare av komplementaktivering finns i serum, bl.a. C1-inhibitor, faktor I, C4-bindande protein, faktor H och S-protein (=vitronectin). I komplementsystemet ingår även ett antal cellmembranbundna hämmare och receptorproteiner.

Avvikande utfall (nedsatt eller utebliven funktion) vid analys av klassiska och/eller alternativa komplementaktiveringsvägen bör i de flesta fall föranleda vidare analys med syfte att identifiera bakomliggande orsak. Ett undantag är i samband med komplementhämmande behandling, då nedsatt/utebliven komplementfunktion är förväntad.

Total brist på något av komplementproteinerna i den klassiska komplementaktiveringsvägen medför i de flesta fall kraftigt ökad benägenhet för infektioner med kapslade bakterier som pneumokocker, Haemophilus influenzae och meningokocker, samt stor risk för utveckling av SLE eller SLE-liknande sjukdom, ofta i tidig ålder. Komplementbrist i den alternativa vägen medför ökad risk för framför allt meningokockinfektioner. Vid brist i den terminala effektorsekvensen (C5-C9) ses avsaknad av funktion i alla komplementaktiveringsvägar, och flera hundra ggr ökad risk för meningokockinfektioner. Brist på det centrala komplementprotein C3, liksom brist på faktor I har associerats med ökad risk för bakteriella infektioner, vaskulit och glomerulonefrit, medan total brist på faktor H medför risk för framför allt glomerulonefrit. Hereditär eller förvärvad brist på C1-inhibitor medför mycket låg eller avsaknad funktion av den klassiska vägen, sänkt koncentration av C4, samt symtom i form av angioödem. Angioödemet är en följd av minskad hämning av enzymer i kontaktaktiveringssystemet vilket leder till ökad bildning av bradykinin. Sänkt funktion i lektinvägen (MBL(mannos-bindande lektin)-aktiveringsvägen avses här) är närmast en normalvariant (finns hos ca 10 % av befolkningen), som i de flesta fall beror på bärarskap av vissa vanliga genvarianter i MBL2, som kodar för MBL. Sänkt funktion i lektinvägen/låg koncentration av MBL är förknippat med viss ökning av infektionsbenägenhet hos små barn före skolåldern, men hos vuxna uppstår ökad infektionsbenägenhet vid brist i lektinvägen framför allt i samband med andra orsaker till nedsatt immunförsvar, t.ex. immunsupprimerande behandling.

Partiella brister och mutationer i flera komplementproteiner är associerade med atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom, men partiella brister och genetiska varianter ger mer sällan utslag i komplementfunktionsanalyser. Förvärvad brist på de membranbundna komplementhämmarna CD55 och CD59 ligger bakom sjukdomen paroxysmal nokturn hemoglobinuri, men denna brist identifieras inte heller med den aktuella analysen.

2 Svar/Tolkning/Bedömning

2.1 Referensintervall

1. Komplementfunktion klassisk väg (hemolys i gel), S- : Normal funktion

2. Komplementfunktion klassiska vägen (Kvant.), S- : 69-129 % (referensintervallet baserat på analys av prover från 120 friska vuxna personer utförd via tillverkaren).
3. Komplementfunktion lektinvägen (Kvant.), S- : 0-125 % (funktion <10 % ses hos ca 10 % av normalbefolkningen, pga. låg koncentration av funktionellt MBL; referensintervallet baseras på analys av prover från 120 friska vuxna personer utförd via tillverkaren).
4. Komplementfunktion alternativa vägen (Kvant.), S- : lokalt framtagna referensintervall, baseras på analys av prover från vuxna friska blodgivare (49 män och 50 kvinnor).
Män: 55-95 %, kvinnor: 35-85 %, barn < 12 månader: referensintervall saknas. Ett studentarbete utfört 2007 indikerade lägre funktion i alternativa vägen hos spädbarn jämfört med andra åldersgrupper. Från 1 års ålder förväntas i princip värden som hos vuxna.

2.2 Tolkning/bedömning

Värden under referens/nedsatt funktion/utebliven funktion kan vara tecken på komplementkonsumtion eller komplementbrist (se ovan under rubrik ”Bakgrund”). En annan möjlig orsak är behandling med komplementhämmande behandling, framför allt C5-hämmare. Åldrat prov (t.ex. pga. felaktig provhantering) kan ge falskt lågt värde. Felaktigt provmaterial kan ge falskt lågt värde (endast serum kan användas till Komplementfunktion, klassiska, alternativa resp. lektinvägen (Kvant.), S-).

3 Metodik/mätprincip

Komplementfunktion klassisk väg (hemolys i gel), S- : metoden är en gelmetod, där sensibiliserade (antikroppsklädda) fårblodkroppar gjuts in i en agarogel innehållande lämplig buffert. Patientprov appliceras i stansade hål och får diffundera in i gelen i kyla. Därefter sker inkubation i värme, varvid komplementsystemet aktiveras och resultatet avläses i form av en zon av hemolys runt applikationshålet. Metoden är semikvantitativ och komplementfunktionen bedöms genom värdering av hemolyszonens utseende och svaras ut som normal, nedsatt eller utebliven funktion.

Komplementfunktion klassisk, alternativ resp. lektinväg (Kvant.), S- :
ELISA (kommersiell metod)

4 Referenslitteratur

1. Truedsson, Lennart (red.). Klinisk immunologi. Studentlitteratur 2012.
2. Truedsson L, Sjöholm AG, Laurell AB. Screening for deficiencies in the classical and alternative pathways of complement by hemolysis in gel. *Acta Pathol Microbiol Scand C*. 1981 Jun;89(3):161-6.
3. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, Mollnes TE, Sjöholm AG, Wurznier R, Loos M, Tedesco F, Sim RB, Garred P, Alexopoulos E, Turner MW, Daha MR. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods*. 2005 Jan;296(1-2):187-98.
4. Skattum L. Clinical Complement Analysis-An Overview. *Transfus Med Rev*. 2019 Oct;33(4):207-216.
5. Rhman D. (2007). *Studies on Complement Assays in Relation to Patient Age and Sample Conditions*. Examensarbete. Högskolan Kalmar.