

Importância do acompanhamento da doença granulomatosa crônica

Importance of monitoring chronic granulomatous disease

João Marcos de Castro Possato Leão¹, Marcello Melaragno Lodi¹, Pedro Henrique Della Libera¹, Luiz Fernando Bacarini Leite², Tainá Mosca³, Wilma Carvalho Neves Forte⁴

Resumo

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma Imunodeficiência Primária (IDP) em que há disfunção no processo de digestão por fagócitos, causando maior suscetibilidade a infecções por microrganismos catalase-positivos, em especial *Staphylococcus aureus*, o que leva a abscessos de repetição e necessidade de antibiótico profilático. Apresentamos caso de criança com abscessos de repetição desde os três meses de idade. Aos dois anos foi encaminhada a Setor especializado em IDPs, onde foi feito o diagnóstico de DGC. Passou a receber antibiótico profilático e não apresentou infecções nos dois anos subsequentes. A família abandonou o acompanhamento quando o paciente tinha quatro anos, procurando profissional próximo à residência. Foi suspenso o antibiótico, recebendo apenas em início de infecções e passou bem nos quatro anos seguintes. Aos oito anos, novamente procurou o Setor, apresentando abscessos em arco costal e coluna vertebral, além de osteomielite. Após quatro meses de internação, houve regressão do quadro infeccioso, mas restaram sequelas graves e dificuldade de locomoção, levando

à necessidade de cadeira de rodas. Ressaltamos que a DGC deve ser lembrada por profissionais da saúde para que possa ser feito o diagnóstico precoce e o devido acompanhamento, permitindo uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Descritores: Doença granulomatosa crônica, Síndromes de imunodeficiência, Nitroazul de tetrazólio, Antibioticoprofilaxia, Abscesso, Recidiva, Fagocitose

Abstract

The granulomatous Chronic Disease (CGD) is a primary immunodeficiency (PID) in which there is dysfunction in the process of digestion by phagocytes, causing increased susceptibility to infections by catalase-positive microorganisms, especially *Staphylococcus aureus*, which causes abscesses of repetition and need for antibiotic prophylaxis. We present a case of child with recurrent abscesses since three months of age. At two years was referred to specialized Sector in IDPs, where he was diagnosed with CGD. Began to receive prophylactic antibiotics and showed no infections within two years. The family left the monitoring when the patient was four, looking for professional near home. At eight, returned to the hospital with abscesses in the ribs and spine, and osteomyelitis. After four months of hospitalization, there was resolution of the infection, but remained serious consequences, limited mobility, driving the need for a wheelchair. We emphasize that the DGC must be considered by health professionals so it can be done early diagnosis and proper monitoring, allowing a better quality of life for the patient.

Keywords: Granulomatous disease, chronic; Immunologic deficiency syndromes; Nitoblue tetrazolium; Antibiotic prophylaxis; Recurrence; Abscess; Phagocytosis

Introdução

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma Imunodeficiência Primária (IDP) com distúrbio da digestão por células fagocitárias⁽¹⁾. Resulta em maior suscetibilidade às infecções contra patógenos

1. Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – 5º Ano do Curso de Graduação em Medicina

2. Médico Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Pediatria – Setor de Alergia e Imunodeficiências

3. Professora Instrutora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas

4. Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas. Disciplina de Imunologia / Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Pediatria – Setor de Alergia e Imunodeficiências

Endereço para correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas. Wilma Carvalho Neves Forte. Rua Cesário Motta Jr., 112 – Vila Buarque – 01221-900 – São Paulo – SP – Brasil. Tel: 3367-7714 / Email: wilmanevesforte@yahoo.com.br

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar

catalase-positivos, em especial *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus fumigatus*⁽²⁾, seguidos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens* e *Nocardia brasiliensis*. A falta de defesa leva à formação de granulomas, que dão origem ao nome da doença. Os granulomas tendem a supurar, levando a abscessos de repetição. Os locais mais atingidos são linfonodos, pele, pulmões, fígado e sistema nervoso central. No Brasil, a DGC é responsável por 7,4% das IDPs e há um aumento importante de novas IDPs descritas⁽³⁻⁴⁾.

Na DGC há deficiente formação do complexo NADPH oxidase, acarretando distúrbio do metabolismo oxidativo das pentoses. Como consequência não há formação das espécies reativas de oxigênio, como superóxido de hidrogênio, peróxido de hidrogênio e radical hidroxil, os quais são microbicidas e responsáveis pela eliminação de patógenos no interior de fagócitos⁽⁵⁻⁶⁾. Na DGC os microrganismos catalase-positivos sobrevivem no interior de fagócitos, pela falta de formação dos radicais livres.

O diagnóstico desta IDP pode ser feito por exame de sangue periférico efetuado em vários laboratórios: o Teste do *Nitroblue Tetrazolium* (NBT)⁽¹⁾. Pode ser utilizado o Teste da Di-Hidro-Rodamina (DHR), que é mais elaborado (citometria). Na DGC não há redução do corante NBT e não há oxidação da DHR com formação de rodamina, que é fluorescente.

Quanto ao tratamento da DGC, a grande maioria dos pacientes com DGC respondem bem ao antibiótico profilático, geralmente em dose plena. Devido à ausência de infecções após tal terapia, tornando-se restrita a indicação de transplante de medula óssea e, em raros casos, a administração de Interferon- γ . Pode ser necessária a profilaxia antifúngica tópica ou sistêmica, em casos de infecções fúngicas de repetição. Há contraindicação da vacina BCG⁽⁷⁾.

Tendo em vista a gravidade da DGC, é mandatório o diagnóstico precoce e acompanhamento da doença.

Relato do caso

Paciente do gênero masculino, foi encaminhado a Setor especializado em IDPs por apresentar desde o primeiro mês de vida episódios de otite média aguda, piodermites, furúnculos e, abscessos de repetição desde os três meses, sempre com necessidade de antibióticos e, algumas vezes, de drenagem. Recebeu esquema vacinal oficial, seguindo os padrões do Ministério da Saúde, não apresentando efeitos adversos ao BCG. Pai e mãe hígidos, não consanguíneos; história familiar negativa para IDPs ou infecções de repetição.

A pesquisa de IDP foi direcionada a distúrbio da função de fagócitos, mostrando como resultados: ausência da redução do teste de *Nitro Blue Tetrazolium* (NBT) e diminuição da Di-hidro-rodamina (DHR)

por neutrófilos. Os demais exames imunológicos mostraram-se dentro da normalidade para a faixa etária: quimiotaxia e etapa de ingestão da fagocitose por neutrófilos e por fagócitos mononucleares; classes e subclasses imunoglobulinas séricas; número de leucócitos; subpopulações de linfócitos (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+); complemento total (CH50) e componentes C3 e C4 do complemento.

Após o diagnóstico de DGC, foi introduzida antibioticoterapia profilática (sulfametoxazol-trimetropim em dose plena) e não mais apresentou abscessos.

Apesar da boa evolução, a família abandonou o setor quando o paciente tinha quatro anos, para acompanhamento próximo de sua moradia. Foi suspensa a antibioticoprofilaxia, recebendo antibiótico apenas durante processos infecciosos.

O paciente ficou bem por quase quatro anos, porém aos oito anos de idade retornou ao Serviço com quadro infeccioso grave: abscessos ao longo do sexto arco costal direito e ao longo da coluna vertebral torácica e início da lombar, além de osteomielite do sexto e sétimo arcos costais e de coluna vertebral. Evoluiu rapidamente para choque séptico e parada cardiorrespiratória revertida. Necessitou de drenagens dos abscessos (mostrando *Staphylococcus aureus*) e laminectomia de toda coluna vertebral devido aos inúmeros abscessos paravertebrais. Após quatro meses de internação, teve alta hospitalar com escoliose importante, dificuldade de locomoção, necessitando muitas vezes de cadeira de rodas. Voltou a receber antibiótico profilático em dose plena, além do tratamento para osteomielite.

Discussão

O paciente deste relato não apresentou reações adversas ao BCG, o que ocorre com frequência em DGC, com linfadenite local até disseminação vacinal, sendo contraindicado BCG em DGC. A frequência destas reações justifica um teste de NBT em neonatos suspeitos. O demais esquema de imunização vacinal pode ser feito, inclusive vacinas contra varicela e influenza, prevenindo infecções⁽⁷⁾.

Processos infecciosos piogênicos, como furúnculos e abscessos podem aparecer precocemente em DGC, como no primeiro mês de vida. A defesa contra bactéria produtoras de pus, como *Staphylococcus aureus*, é feita por PMN, motivo pelo qual a avaliação foi dirigida para tais fagócitos. A neutropenia congênita foi excluída por estar normal o número de neutrófilos. O NBT mostrou ausência de redução, confirmada pela falta de oxidação da DHR. O *Nitroblue Tetrazolium* é um corante amarelo solúvel, que na presença de liberação de elétrons é reduzido para formazana, precipitado azul escuro que se deposita no citoplasma neutrofi-

lico. A liberação de elétrons promove a oxidação da Di-Hidro-Rodamina, com formação de rodamina, que é fluorescente. Na etapa da digestão por fagócitos, a presença de NADPH oxidase leva à liberação de elétrons através do metabolismo oxidativo das pentoses. Desta forma, o NBT e a DHR avaliam a função da NADPH oxidase.

Os abscessos de repetição do presente relato são condizentes com os observados em mais de 50% dos portadores de DGC, que apresentam linfadenites supurativas e abscessos⁽⁸⁾. Assim, diante do quadro clínico e da ausência da redução do *Nitroblue Tetrazolium* e da oxidação de Di-Hidro-Rodamina foi feito o diagnóstico de DGC.

Na deficiência do complexo NADPH oxidase não há formação de peróxido de hidrogênio e de outras espécies reativas de oxigênio durante a etapa de digestão por fagócitos. A ausência de peróxido de hidrogênio por agentes catalase-negativos e a falta de produção do radical em DGC, leva à deficiente defesa contra tais patógenos. O resultado é a formação de granulomas em diferentes localizações, por acúmulo de neutrófilos que são continuamente atraídos por patógenos catalase-positivos, como *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus fumigatus*.

O diagnóstico do presente relato foi precoce, ainda no primeiro ano de vida. A média de idade descrita geralmente é mais tardia: 4,5 anos nas formas associadas a defeitos no cromossomo X e de 17,2 anos nas formas autossômicas⁽⁸⁻⁹⁾.

O diagnóstico de DGC orientou o uso de antibiótico profilático (sulfametoxazol-trimetropim) em dose plena⁽³⁾, além de orientações de higiene pessoal, familiar e ambiental, no sentido de evitar contaminações bacterianas ou fontes de esporos de *Aspergillus fumigatus*⁽¹⁰⁾. Tais medidas mostraram-se eficientes, sem aparecimento de novas infecções. Os fármacos sulfametoxazol-trimetropim, atuam por inibição do metabolismo bacteriano do ácido fólico, reduzindo a produção de tetrahidrofolato, importante cofator no processo de síntese de purinas, timina e DNA bacterianos⁽¹¹⁾. É indicado por sua ação contra *Staphylococcus aureus* e bactérias gram-negativas, além da menor ação na flora anaeróbia intestinal comensal, tornando raros os episódios de colonização; por sua natureza lipofílica, há acúmulo do medicamento no interior dos leucócitos, com ação efetiva no interior de vacúolos fagocíticos.

Após a suspensão do antibiótico no novo acompanhamento, a criança permaneceu bem durante quase quatro anos, provavelmente por serem mantidos os cuidados de higiene e por ainda não frequentar escola com muitos alunos. Entretanto, voltou a apresentar abscessos, que evoluíram para osteomielite, demonstrando a gravidade do quadro infeccioso em tal IDP.

No caso de infecções repetidas por *Aspergillus fumigatus*, há indicação de terapia antifúngica profilática, o que pode reduzir em até dois terços os episódios dessa infecção, com efetividade em infecções fúngicas superficiais e profundas⁽¹²⁾. O fármaco de escolha nesses casos é o itraconazol, inibidor de enzimas fúngicas do citocromo p450, diminuindo a síntese de ergosterol, componente fundamental da parede celular fúngica; tem ação contra *Aspergillus spp.*, que é uma das principais causas de óbito em DGC com infecção fúngica⁽¹³⁾. Devido aos efeitos colaterais, mesmo que menores em relação a outros antifúngicos, só há indicação diante de infecções fúngicas graves ou de repetição.

O complexo NADPH oxidase é constituído por duas unidades: o componente citossólico composto pelas proteínas p47-phox, p67-phox e p40-phox e a proteína de membrana chamada citocromo b588, composta por gp91-phox e p22-phox. No citosol, após estímulo para ativação do sistema, o componente citossólico forma o complexo que sofre alterações conformacionais e transloca-se até a membrana do vacúolo fagocítico, onde se liga ao citocromo b588⁽¹⁴⁾. O complexo permite a transferência de elétrons do citoplasma para o interior do vacúolo e consequente geração das espécies reativas de oxigênio. Mutações dos componentes do complexo NADPH oxidase levam à incapacidade de geração das espécies reativas de oxigênio no interior do vacúolo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Atualmente, além do tratamento antimicrobiano e antifúngico na DGC, diversos trabalhos mostram o benefício com a administração de Interferon- γ . Esta citocina pró-inflamatória parece aumentar a produção de superóxido em leucócitos polimorfonucleares⁽¹⁸⁾. Estudos relatam redução dos granulomas gastrointestinais com o uso de Interferon- γ em alguns casos de DGC⁽¹⁹⁾. Entretanto, há necessidade de mais estudos sobre os benefícios de Interferon- γ em DGC.

O TMO permite a cura da DGC, substituindo o tecido afetado do paciente, por tecido com capacidade de exercer corretamente a função do sistema NADPH oxidase⁽²⁰⁾. Os transplantes são bem sucedidos entre doadores HLA relacionados ou não relacionados⁽²¹⁾. Porém, sua indicação é relativa na DGC, tendo-se em vista os riscos de rejeição, a necessidade de imunossupressão pós-transplante *versus* os bons resultados a antibiótico profilático na doença. Além disso, há indicação de TMO após o controle de infecções, para que possa ser implantada a imunossupressão⁽²²⁾, o que não foi possível no caso apresentado.

É descrito que a gravidade dos quadros infecciosos na DGC é variável⁽²³⁾. Estudos mostram uma variação da expectativa de vida em pacientes com surgimento dos sintomas precocemente ou tardiamente, sugerindo que há uma menor sobrevida nos pacientes pediátricos em relação aos adultos⁽²⁴⁾. Outra característica do prog-

nóstico é a relação com o tipo de infecção: infecções bacterianas, apesar de mais frequentes, apresentam menor mortalidade em DGC, quando comparadas às infecções por *Aspergillus fumigatus*⁽²⁵⁾. O antibiótico profilático para infecções bacterianas é imprescindível, pela rápida e grave evolução na DGC⁽²⁶⁾.

O presente relato mostra a importância do diagnóstico de DGC diante de quadros de abscessos de repetição, inicialmente através do teste de NBT. Mostra ainda a necessidade do tratamento inicial com antibiótico profilático em DGC. O conhecimento da doença por profissionais da saúde permite uma melhor qualidade de vida e até a sobrevida do paciente com DGC.

Referências Bibliográficas

1. European Society for Immunodeficiencies. Chronic granulomatous disease. [on line]. Geneva: ESID; 2015. Available from: <http://esid.org/> [23 abr 2015]
2. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol*. 2003; 15:578-84.
3. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:776-94.
4. Brazilian Group for Immunodeficiency. BRAGID. Imunodeficiência Primária Os 10 sinais de alerta. [on line]. Available from: imunopediatria.org.br [14 abr 2015]
5. Forte WCN. Imunodeficiências primárias. In: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.221-47.
6. Grumach AS, Condino Neto A. Distúrbios funcionais dos fagócitos. In: Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. 2ª ed. São Paulo; Atheneu; 2009. p.629-44.
7. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JL, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine*. 2000; 79:155-69.
8. Prando-Andrade C, Agudelo-Florez P, Lopez JA, Paiva MA, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A. Doença granulomatosa crônica autossômica: relato de caso a análise genético-molecular de dois irmãos brasileiros. *J. Pediatr (Rio J)*. 2004; 80:425-8.
9. Cornejo de Luigi M, López Q J, Navarro V S, García de O D, Patiño G.P. Caracterización clínica: molecular, de la enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva causada por déficit de p47-phox. *Rev Méd Chile*. 2000; 128: 490-8.
10. Ahlin A, Boer M, Roos D, Leusen J, Sundin U, Rabbani H, . Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr*.1995; 84: 1386-94.
11. Segal HH, Leto TL, Gallin JL, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine*. 2000; 79:170-200.
12. Burchall JJ. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis*. 1973; 128 (Suppl):437-41.
13. Mouy R, Veber, F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1994; 125:998-1003.
14. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1989; 114:555-60.
15. Prando CCM. O papel crucial do eixo IL-12/23-IFN- γ para o desenvolvimento e ativação do sistema NADPH oxidase humano. Tese (Doutorado). Campinas: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); 2008.
16. Leusen JH, Verhoeven AJ, Ross D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: intrigues in the phox family. *J Lab Clin Med*. 1996; 128: 461-76.
17. Cross AR, Curnutte JT, Rae J, Heyworth PG. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1996; 22:90-5.
18. Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, et al. X-linked chronic granulomatous disease: Mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of the respiratory burst oxidase. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:1320-31.
19. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2008; 140:255-66.
20. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39:692-9.
21. Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30:195-208.
22. Soncini E, Slatter MA, Jones LB, Hughes S, Hodges S, Flood TJ, et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol*. 2009; 145:73-83.
23. Seber A, Bonfim CMS, Daudt LE, Gouveia RV, Ginani VC, Mauad M, et al. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em pediatria: consenso apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2009. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32:225-39.
24. Weening RS, Adriaansz LH, Weemaes CMR, Lutter R, Roos D. Clinical differences in chronic granulomatous disease in patients with cytochrome b-negative or cytochrome b-positive neutrophils. *J Pediatr*. 1985;107:102-4.
25. Johnston RB, McMurry JS. Chronic familial granulomatosis: report of five cases and review of the literature. *Am J Dis Child*. 1967;114:370-8.
26. Cohen MS, Isturiz RE, Malech HL, Root RK, Wilfert CM, Gutman L, et al. Fungal infection in chronic granulomatous disease. The importance of the phagocyte in defense against fungi. *Am J Med*. 1981; 71:59-66.

Trabalho recebido: 08/04/2015

Trabalho aprovado: 03/11/2015