

Enfermedad granulomatosa crónica

Chronic granulomatous disease

Dra. Vianed Marsán Suárez^I, Lic. Lázaro O. del Valle Pérez^I, DraC. Consuelo Macías Abraham^I, Lic. Lourdes Palma Salgado^I, Dr. Idrián García García^{II}, Dra. Miriam Sánchez Segura^I, Lic. Ada A. Arce Hernández^I, DrC. Rinaldo Villaescusa Blanco^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana. Cuba.

^{II} Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria de la fagocitosis. Se presenta un paciente de 13 años de edad que a partir el mes de nacido presentó infecciones recurrentes: diarreas, neumonías, tuberculosis pulmonar, gingivo-estomatitis, celulitis, adenitis, abscesos cutáneos y hepáticos recidivantes. Al examen físico presentó una disminución severa del peso y la talla para la edad, palidez cutáneo-mucosa, periodontitis crónica, hiperlaxitud, aumento del hemiabdomen derecho y adenopatías generalizadas. Los estudios inmunológicos mostraron concentraciones normales de las inmunoglobulinas (Ig) séricas IgM: 0,98 g/L (0,69-2,69 g/L), IgA: 2,76 g/L (1,58-3,94 g/L) e IgE: 11,70 UI/mL (hasta 50 UI/mL), respectivamente, y ligeramente aumentadas de IgG: 17,2 g/L (7,81-15,30 g/L), C3 y C4 normales: 1,28 g/L (0,9-1,7 g/L) y 0,30 g/L (0,2 0,4 g/L), respectivamente. Las subpoblaciones linfocitarias T CD3, CD4 y CD8 positivas estuvieron normales: 62 % (52-78 %), 45 % (25-48 %) y 15 % (9-35 %), y los linfocitos B CD19 positivos estuvieron normales: 24 % (8-24 %). El índice opsonofagocítico mostró valores normales en los tiempos 15 y 60 min: 35 % (22,99-53,95 %) y 12,50 % (6,63-28,4 3 %). La prueba de reducción de nitroazul de tetrazolium espontánea y con agente inductor (*Cándida albicans*) fue negativa. Se concluyó como una EGC ligada al cromosoma X. El tratamiento incluyó el drenaje de los abscesos hepáticos recidivantes, uso de antimicrobianos y antimicóticos potentes e interferón gamma, con lo que disminuyó la frecuencia e

intensidad de las infecciones. El diagnóstico y el tratamiento precoces de la EGC disminuyen la morbilidad y mortalidad de estos enfermos.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria, enfermedad granulomatosa crónica, infecciones recurrentes.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency with a defect of the phagocytosis process. A 13 year-old adolescent with recurrent life-threatening episodes since one month of birth is presented. The main clinical manifestations included diarrhea, stomatitis, cellulitis, lymphadenitis, pneumonia, granuloma formation, pulmonary tuberculosis, pulmonary and hepatic abscesses. Physical examination showed poor growth, hepatomegaly, adenopathies, hyperextension of extremities and chronic gingivitis. Immunological studies showed normal concentrations of immunoglobulins (Ig): IgM: 0.98 g/L (0.69-2.69 g/L), IgA: 2.76 g/L (1.58-3.94 g/L) and IgE: 11.70 UI/mL (< 50 UI/mL), C3 and C4 (1.28 g/L (0.9-1.7 g/L) and 0.30 g/L (0.2-0.4 g/L), respectively, and hypergammaglobulinemia of 17.2 g/L (7.81-15.30 g/L). Lymphocytes count T CD3, CD4 and CD8 positive were normal: 62 % (52-78 %), 45 % (25-48 %) y 15 % (9-35 %) and B lymphocytes count was also normal: 24 % (8-24 %). Opsonophagocytic index was normal at time 15 and 60 minutes: 35 % (22.99-53.95 %) and 12.50 % (6.63-28.43 %), respectively. Diagnosis was confirmed with negative nitroblue tetrazolium test. Treatment with antibiotics, fungistats, as well as gamma interferon contributed to a favorable response, presenting a lower amount of infectious episodes as well as a recovery of weight and height. Early diagnosis and treatment of CGD has improved prognosis and reduced patients' morbidity and mortality.

Keywords: primary immunodeficiency, chronic granulomatous disease, recurrent infections.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria (IDP) de la fagocitosis.^{1,2} Se describió por primera vez en 1954 por Janeway³ y se denominó "enfermedad granulomatosa fatal de la infancia".

Tiene una incidencia mundial de 1 por cada 250 000 recién nacidos vivos. En América Latina, los trastornos de la fagocitosis comprenden el 8,6 % del total de las IDP.^{4,5} Más del 60 % de los enfermos presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X; entre el 30 % y el 40 % la heredan de forma autosómica recesiva; y en el 10 % existen nuevas mutaciones que se generan en la célula germinal durante la embriogénesis.⁶

La EGC es causada por mutaciones en cualquiera de los genes que codifican para las subunidades que conforman la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), la glicoproteína gp91phox y las proteínas p22phox, p47phox, p67phox, p40phox y p21rac.^{7,8}

Este complejo enzimático activado cataliza la reducción de NADPH, dependiente de oxígeno, para formar anión superóxido que reacciona espontáneamente con el hidrógeno para formar peróxido de hidrógeno. La deficiencia de la NADPH oxidasa en estos pacientes impide la formación de los radicales libres de oxígeno en el fagocito activado (estallido respiratorio), la muerte de los microorganismos fagocitados y la fragmentación del material ingerido.⁹

Las primeras manifestaciones clínicas de la EGC pueden aparecer desde la etapa de lactante hasta la edad adulta. Los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes graves causadas por bacterias, hongos y formación de granulomas en cualquier parte del organismo. Estas infecciones son causadas fundamentalmente por: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, micobacterias y especies de *Aspergillus*. Los órganos más afectados son: piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos, huesos, pulmones, bazo e hígado.¹⁰⁻¹³

Los pacientes suelen tener supuraciones prolongadas a nivel cutáneo y ganglionar, con resolución lenta y cicatrices residuales. Presentan, además, retraso en la curación o dehiscencia de las heridas, obstrucción del tracto genitourinario y gastrointestinal por la formación de granulomas, que pueden generar hidronefrosis y síndrome pilórico. La vacunación con BCG (bacilo de Calmette Guérin), puede provocar una reacción inflamatoria localizada o diseminada.^{10,11}

En estos enfermos, las manifestaciones autoinmunes son frecuentes, principalmente lupus eritematoso sistémico o discoide, púrpura trombocitopénica idiopática, sarcoidosis, artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolípido, pericarditis idiopática recurrente y enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁴

El diagnóstico clínico sugerente de EGC puede confirmarse con la reducción de la prueba de nitroazul de tetrazolium (NBT). El diagnóstico definitivo o molecular se realiza con la secuenciación directa de los genes de las subunidades del complejo NADPH oxidasa, en los cuales se detectan eliminaciones, inserciones o mutaciones puntuales. El defecto molecular identificado resulta en la ausencia de la expresión de las proteínas del citocromo b558.¹⁵⁻¹⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 13 años de edad, mestizo, segundo recién nacido de parto gemelar por cesárea, a las 40.3 semanas de gestación, con un peso de 2 500 g, reflejo de succión débil y caída normal de cordón umbilical. Recibió lactancia materna exclusiva durante dos meses. Presentó un ligero retraso del desarrollo psicomotor.

Comenzó a presentar infecciones recurrentes desde el primer mes de nacido, que evolucionaron hacia la cronicidad, de intensidad moderada a grave, con una pobre respuesta a los tratamientos habituales y aparición frecuente de complicaciones, lo que requirió de múltiples ingresos hospitalarios.

Entre las principales infecciones que sufrió el paciente antes del primer año de edad, se encontraron: diarreas por *Salmonellas*, *Shiguellas* y *Oxiuros*. A los dos años se le diagnosticó una tuberculosis pulmonar. A partir de los tres años, presentó neumonías bacterianas recurrentes, gingivitis, estomatitis, forunculosis, impétigos, celulitis y abscesos cutáneos. Recibió vacuna anti-estafilocócica terapéutica que le provocó la formación de granulomas cutáneos en los sitios de inyección.

A los 12 años de edad, presentó un síndrome febril crónico con gran hepatomegalia. Se le realizó biopsia de hígado y se diagnosticó un proceso inflamatorio granulomatoso pseudotumoral, con áreas de necrosis, asociadas con una infección por *Fasciola hepática*. A partir de los 12 años, empezó a presentar múltiples abscesos hepáticos recidivantes y otros comunicantes, causados por *Staphylococcus aureus*, los cuales requirieron tres intervenciones quirúrgicas para su abordaje venoso profundo y drenaje percutáneo. Presentó, además, manifestaciones alérgicas respiratorias (rinitis y laringitis), cutáneas (dermatitis atópica y a medicamentos: iodo y ciprofloxacina).

Al examen físico se encontró aumento de la temperatura corporal (39 °C), palidez cutáneo-mucosa con tinte icterico, periodontitis, principalmente en la encía superior, hiperlaxitud, sobre todo en miembros inferiores, abdomen distendido, gran hepatomegalia dolorosa, múltiples adenopatías (cervicales, axilares e inguinales). En la evaluación nutricional estuvo por debajo del tercer percentil, con una gran disminución del peso y la talla para la edad.

Los estudios hematológicos realizados mostraron los siguientes resultados: hemoglobina: 77 g/L (120-160 g/L), leucocitos totales: $19,7 \times 10^9/L$ ($4,5-11 \times 10^9/L$), polimorfonucleares: 74 % (55-65 %), linfocitos: 12 % (25-40), monocitos: 4 % (2-8 %) y eosinófilos: 8 % (1-4 %). La velocidad de sedimentación eritrocitaria fue de 45 mm/h (0-10 mm/h).

Los anticuerpos anti-VIH fueron negativos. El cultivo de las secreciones procedentes del absceso hepático fue positivo a *Staphylococcus aureus*, con hemocultivos negativos. La ecografía dopler abdominal mostró un aumento de la ecogenicidad hepática con múltiples imágenes ecolúcidas en su interior, en la zona costal del hígado, que midió en su conjunto 5 × 6 cm. La radiografía de tórax reveló múltiples lesiones inflamatorias paracardiacas.

Los estudios inmunológicos mostraron concentraciones normales de las inmunoglobulinas (Ig) séricas IgM: 0,98 g/L (0,69-2,69 g/L), IgA: 2,76 g/L (1,58-3,94 g/L) e IgE: 11,70 UI/mL (hasta 50 UI/mL), respectivamente, y ligeramente aumentadas de IgG: 17,2 g/L (7,81-15,30 g/L). Las proteínas C3 y C4 del complemento fueron normales: 1,28 g/L (0,9-1,7 g/L) y 0,30 g/L (0,2-0,4 g/L), respectivamente. Las subpoblaciones linfocitarias T CD3, CD4 y CD8 positivas estuvieron normales: 62 % (52-78 %), 45 % (25-48 %) y 15 % (9-35 %). El conteo de células B CD19 positivas fue normal: 24 % (8-24 %). El índice opsonofagocítico mostró valores normales en los tiempos 15 y 60 min: 35 % (22,99-53,95 %) y 12,50 % (6,63-28,43 %). La prueba de reducción de NBT con agente inductor (*Candida albicans*) fue negativa: 0 % (≥ 57 %).

Se realizó el diagnóstico diferencial por exclusión con la deficiencia de glucosa 6 fosfatos deshidrogenasa, el síndrome de hiperIgE, la deficiencia de mieloperoxidasa y la sarcoidosis. Se concluyó como una EGC ligada al cromosoma X.

El tratamiento incluyó: medidas generales, tratamiento quirúrgico de los abscesos hepáticos, tratamiento anti-infeccioso, antimicrobiano y antimicótico, y tratamiento inmunomodulador.

Se le recomendó mantener una alimentación balanceada, alta en consumo de frutas y vegetales, con un aporte adicional de vitaminas (complejo B, A, C, E) y hierro.

Se le orientó el tratamiento antiséptico de las heridas de la piel, aumentar la higiene dental y de la región anal, evitar el tabaquismo pasivo, el contacto con

plantas y tierra, que pudieran contener esporas micóticas y evitar el baño en piscinas y aguas estancadas.

Se le realizaron tres drenajes de los abscesos hepáticos y se administraron antimicrobianos de amplio espectro por vía endovenosa.

Se indicó tratamiento profiláctico con sulfametoxazol-trimetoprima (5 mg/kg por día) e itraconazol (200 mg diarios) durante tres meses; posteriormente se le administró interferón gamma (INF- γ) en una dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal, tres veces a la semana durante 12 meses. Actualmente se le administra dos veces a la semana, lo que ha favorecido su evolución clínica y la disminución del número y la gravedad de las infecciones.

DISCUSIÓN

La presencia de infecciones frecuentes o inusualmente graves desde edades tempranas debe sugerir el diagnóstico de una IDP.^{1,2} En el paciente que se presenta, las infecciones comenzaron en el primer mes de vida y luego se hicieron recurrentes, con una pobre respuesta a los tratamientos y presencia de complicaciones graves no esperadas.

Las infecciones más comunes en los pacientes con EGC son neumonía y abscesos pulmonares (66 %), infección de tejidos blandos y abscesos subcutáneos (53 %), linfadenitis (50 %), gastroenteritis (48 %), abscesos hepáticos (40 %), osteomielitis (13 %), afección por BCG localizada (BCGitis) y diseminada (BCGosis) (8 %) y, en menor grado, otitis media, abscesos cerebrales y artritis séptica.^{7,10} El paciente que se reporta presentó, principalmente, infecciones bacterianas cutáneas y respiratorias, adenitis, tuberculosis pulmonar y granulomas hepáticos estafilocócicos recidivantes.

Es frecuente que los enfermos con EGC presenten un retraso en el crecimiento pondo-estatural, lo que puede ser la primera manifestación clínica. Estos niños, tienden a ser menores en talla para su edad, quizá por el efecto secundario de las infecciones recurrentes o algún aspecto relacionado con el estallido respiratorio defectuoso.¹⁰⁻¹³ La evaluación nutricional del paciente estuvo siempre por debajo del tercer percentil, con una gran disminución del peso y la talla para la edad.

El patrón de herencia sugerido en este paciente, fue ligado al cromosoma X, por ser varón, una presentación precoz y grave de la enfermedad y tener, una hermana gemela, aparentemente sana.

Los estudios hematológicos e inmunológicos realizados mostraron: anemia, leucocitosis, neutrofilia, monocitosis, eosinofilia y linfopenia, debido a su estado séptico. Se encontró, además, una ligera hipergammaglobulinemia posiblemente en respuesta a la infección o al estado inflamatorio presente.

El análisis de los neutrófilos por quimioluminiscencia demuestra la ausencia de citocromo b558 en estos pacientes. En la actualidad, la citometría de flujo para identificar la oxidación de dihidrorrodamina-123 (DHR) es la prueba de elección para el diagnóstico. Al activarse los fagocitos, estos reducen la DHR al compuesto rodamina (altamente fluorescente) y permite el conteo de células funcionales.¹⁷ El

método definitivo para conocer el defecto molecular de los pacientes con EGC se realiza con la secuencia directa de los genes de las subunidades del complejo NADPH oxidasa: gp91phox, gp22phox, gp47phox, gp67phox. El defecto molecular identificado resulta en la ausencia de la expresión de proteínas del citocromo b558.⁷

Sin embargo, la prueba de reducción del NBT por fagocitos activados es el método universalmente aceptado para definir la normalidad en la producción de anión superóxido.^{15,16} En el paciente fue negativa, lo cual permitió confirmar el diagnóstico clínico, a pesar de no haberse realizado los otros métodos descritos.

El tratamiento de las complicaciones infecciosas presentes en estos enfermos se basa en la identificación del germen causante, la antibioticoterapia adecuada y el drenaje quirúrgico precoz de los abscesos. Los pacientes con EGC que reciben antibióticos profilácticos, pueden tener períodos libres de infecciones e intervalos prolongados entre las infecciones severas.¹¹⁻¹³ En el paciente se usó la combinación de trimetoprima- sulfametoxasola e itraconazol y se observó una ligera disminución en la frecuencia y gravedad de las infecciones.

La transfusión de granulocitos para la reconstitución transitoria del defecto de fagocitosis, se utilizó con algún éxito, principalmente en la década pasada. Sin embargo, esta medida debe reservarse para aquellos pacientes con infecciones graves que no han respondido a otros tratamientos.¹¹⁻¹³ No ha sido necesaria su indicación en este caso.

A este paciente se le indicó el IFN- γ en las dosis recomendadas. En estudios realizados *in vitro* e *in vivo*, el IFN- γ produce un aumento en la producción de superóxido y de los niveles de RNA mensajero, para la gp91phox, en células fagocíticas normales y en neutrófilos y monocitos de pacientes con EGC. Esta citocina estimula, además, la producción de óxido nítrico en los polimorfonucleares, a través de la óxido nítrico sintetasa inducible que favorece la muerte de los patógenos fagocitados por las vías independientes de los radicales libres de oxígeno; estimula la producción de diferentes moléculas de superficie celular y las concentraciones de calcio intracelular que favorecen la activación de las células mononucleares.¹⁸

La indicación del INF- γ incrementó los períodos libres de infecciones, disminuyó la gravedad de estas, lo que evitó que requiriera hospitalización, y mejoró su calidad de vida.

Otra modalidad de tratamiento empleada en un número limitado de estos enfermos es el trasplante de médula ósea, cuyo éxito actualmente es cuestionable debido a las complicaciones que se derivan de la inmunosupresión celular no afectada en la EGC y necesaria para prevenir el rechazo del trasplante.¹⁹ En este momento, el curso clínico favorable del paciente con el uso del INF- γ no justifica el riesgo involucrado de este proceder.

También se ha reportado la terapia génica en pacientes con EGC, con un efecto transitorio en la corrección del defecto de la NADPH oxidasa.²⁰

El diagnóstico temprano de la EGC, el inicio oportuno del tratamiento con antibióticos profilácticos e INF- γ y el seguimiento clínico, de laboratorio y terapéutico en los centros especializados, contribuye a modificar favorablemente, los índices de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wintergerst U, Rosenzweig SD, Abinun M, Malech HL. Phagocytes defects. In: Reza N, Notarangelo LD, Aghamohammadi A, ed. Primary immunodeficiency diseases. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 143-56.
2. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. Primary immunodeficiency disease. 1st ed. Bagdad: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
3. Janeway CA, Craig J, Davison M, Doropney W. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent, and chronic non specific infection. *Am J Dis Child.* 1954;88:388-92.
4. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;120(4):776-94.
5. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol.* 2007 Jan;27(1):101-8.
6. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol.* 2008 Jul;30(3):209-35. doi:10.1007/s00281-008-0121-8.
7. Cornejo M, López JA, Navarro S, García D, Patiño PJ. Caracterización clínico - molecular de la enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva causada por déficit de p47-phox. *Rev Med Chile.* [revista en la Internet]. 2000 Mayo [citado 2011 Dic 26] ;128(5):490-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872000000500006&lng=es . doi: 10.4067/S0034-98872000000500006
8. García-Hernández A, Lugo-Reyes S, Yamazaki-Nakashimada MA. Reporte de una familia con enfermedad granulomatosa crónica con afección en gp91phox. *Rev Alerg Mex.* 2010 Mar-Apr;57(2):60-5.
9. Castillo JL, Venegas O, Pereira P, Ibacache M. Evaluacion del estallido respiratorio en granulocitos de pacientes con alteraciones clínicas de la función fagocítica. *Rev Latinoam Actual Biomed.* 2008;2:26-30.
10. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian Multicenter Study. *Clin Immunol.* 2008 Feb;126(2):155-64.
11. Álvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. Enfermedad granulomatosa crónica. *Alergia Rev Mex.* 2009;56(5):165-74.
12. Segal BH, Romani L, Puccetti P. Chronic granulomatous disease. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Feb;66(4):553-8. doi:10.1007/s00018-009-8506-y
13. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Feb;38(1):3-10. doi:10.1007/s12016-009-8136-z

14. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol*. 2008 May;28(Suppl 1):S67-72. doi:10.1007/s10875-007-9160-5
15. Ramírez-Vargas NG, Berrón-Ruiz LR, Berrón-Pérez R, Blancas-Galicia L. Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras. *Rev Alergia Mex*. 2011;58(2):120-5.
16. Palma-Salgado L, Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Marsán-Suárez V. Comparación de dos métodos de cuantificación de la capacidad oxidativa de los neutrófilos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013 Abr-Jun;29(2):207-12.
17. Qin Y, Lu M, Gong X. Dihydrorhodamine 123 is superior to 2,7-dichlorodihydrofluorescein diacetate and dihydrorhodamine 6G in detecting intracellular hydrogen peroxide in tumor cells. *Cell Biol International*. 2008 Feb;32(2):224-8.
18. Errante PR, Frazão JB, Condino-Neto A. The use of interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008 Nov;3(3):225-30.
19. Porta F, Forino C, De Martiis D, Soncini E, Notarangelo L, Tettoni K, et al. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun;41(Suppl 2):S83-6. doi:10.1038/bmt.2008.61
20. Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 May;28(2):457-71, xi. doi:10.1016/j.iac.2008.02.001

Recibido: 22 de enero de 2014.

Aceptado: 4 de marzo de 2014.

Dra. *Vianed Marsán Suárez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu