



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

A propósito de um caso clínico

Bruno Miguel Moreira Gonçalves

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Dr.^ª Margarida Carolino

Mestrado Integrado em Medicina

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

A propósito de um caso clínico

Introdução: A doença granulomatosa crónica (DGC) é uma imunodeficiência primária que resulta da incapacidade das células fagocitárias produzirem radicais livres de oxigénio na explosão oxidativa. Manifesta-se por infecções graves e recorrentes por bactérias e fungos, e pela formação de granulomas em vários órgãos.

Apresentação do caso: Caso de DGC ligado ao cromossoma X manifestado por pneumonia necrotizante em lactente de 40 dias de vida e posterior adenite cervical bilateral. A investigação complementar confirmou o diagnóstico de DGC e revelou a mãe e irmã como portadoras da mutação.

Discussão: A DGC é uma doença rara cuja única terapêutica curativa é o transplante de células hematopoiéticas. Em alternativa, estão em estudo terapêuticas de transferência genética.

Palavras-chave

Doença granulomatosa crónica, transplante células hematopoiéticas, tratamento genético.

Background: Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency caused by an inability of phagocytic cells to generate active oxygen species during oxidative explosion. This leads to recurrent severe bacterial and fungal infections, and granuloma tissue formation.

Case presentation: Case of X-linked CGD revealed by necrotizing pneumonia in a 40-days-old male infant and a bilateral cervical lymphadenitis later. Further investigation confirmed a diagnosis of CGD and revealed his mother and sister as carriers of the mutation.

Conclusion: CGD is a rare disease only cured by Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Alternatively, studies on gene therapy are being conducted.

Keywords

Chronic granulomatous disease, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy.

INTRODUÇÃO

A Doença granulomatosa crónica (DGC) é uma imunodeficiência primária, consequência da incapacidade dos fagócitos produzirem radicais livres de oxigénio durante a explosão oxidativa, por defeito no complexo NADPH. A doença resulta da mutação de 4 dos 5 genes codificantes das subunidades do NADPH: mutações no gene CYBB (gp91-phox, Xp21.1) são responsáveis por 2/3 dos casos, apresentando um padrão de transmissão hereditária ligado ao cromossoma X; os restantes casos assumem forma autossómica recessiva e correspondem a mutações na p47phox, p67phox e p22-phox^{1, 2}.

Clinicamente caracteriza-se por infecções recorrentes e graves, predominantemente bacterianas e fúngicas, e por granulomas³. A profilaxia infecciosa, com antibioterapia e antifúngicos, tem sido responsável pela melhoria do prognóstico da doença⁴.

Actualmente discute-se a importância da precocidade do transplante de células hematopoiéticas (TCH) na abordagem destes doentes, sendo o único tratamento com capacidade curativa^{1, 2}. A baixa disponibilidade de dadores compatíveis, assim como a toxicidade associada, têm limitado o seu uso. Como alternativa, estão em estudo terapêuticas génicas com objectivo de reconstituir a actividade NADPH por transferência genética às células hematopoiéticas, usando vectores retro-virais⁵.

APRESENTAÇÃO DE CASO

Lactente, sexo masculino, caucasiano, 40 dias de idade. Período neonatal sem intercorrências. Alimentação com leite materno exclusivo. Evolução estado-ponderal no P50.

Admitido no hospital da área de residência por pneumonia inferior esquerda. Apesar do bom estado geral e da ausência de sinais de dificuldade respiratória, manteve imagem de hipotransparência no controlo radiológico após dez dias de antibioterapia, pelo que é transferido para o Hospital de Santo António. No decurso da investigação efectua TC torácico que revela extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo bilateral e pneumatocelos na consolidação direita (figura 1). A investigação etiológica foi negativa.

Após três semanas de vancomicina, ceftazidima, amicacina e metronidazol, com melhoria imagiológica evidente, foi orientado para Consulta Externa.

Aos 5 meses de vida é reinternado por adenite cervical bilateral manifestada por tumefacção sub-mandibular direita, de consistência elástica, dolorosa à palpação, sem sinais inflamatórios cutâneos e adenomegalias de menores dimensões sub-mandibulares esquerdas. O estudo imunológico apresentava valores adequados de IgA, IgG, IgM, IgE, C3 e C4 e a imunofenotipagem dos linfócitos periféricos não revelou alterações. O estudo funcional mostrou déficit acentuado da explosão oxidativa dos fagócitos (figura 2), permitindo o diagnóstico de DGC. A constatação de que a mãe e a irmã apresentavam distribuição bimodal dos fagócitos relativamente à produção de oxidantes, com diminuição marcada da expressão de gp91phox, confirmaram DGC ligada ao cromossoma X.

Após o diagnóstico iniciou profilaxia com cotrimoxazol e itraconazol, não tendo tido nestes quatro anos de seguimento episódios infecciosos graves ou manifestações granulomatosas.

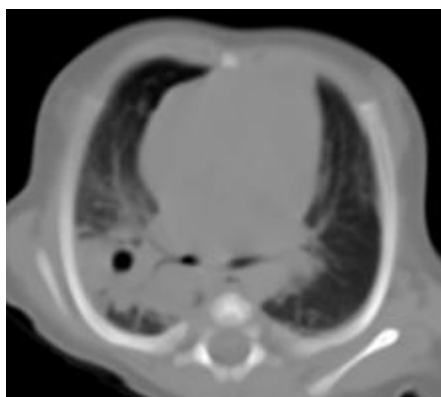


Figura 1 – TC tórax que apresenta extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo bilateral e pneumatoceolos localizados na consolidação direita.

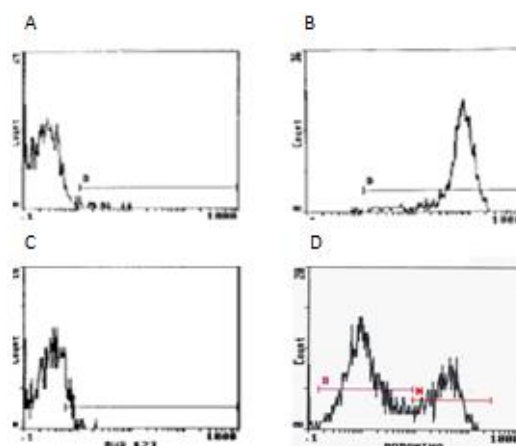


Figura 2 – explosão oxidativa com o teste de oxidação da dihidrorodamina 123. A – dador saudável sem ativação; B – dador saudável com ativação; C – ativação em criança com DGC; D – ativação com distribuição bimodal em portadora da mutação ligada ao X.

DISCUSSÃO

A DGC é uma doença rara (incidência de 1/200000 a 1/250000)⁶ cujo diagnóstico depende de um alto grau de suspeição, particularmente na presença de infecções recorrentes graves e/ou formação de granulomas. No doente apresentado, a pneumonia necrotizante fez colocar a hipótese de imunodeficiência primária e o desenvolvimento de

adenite cervical direccionou a investigação para a DGC. A suspeita clínica permitiu um diagnóstico precoce, uma vez que a idade média de diagnóstico é de 4,4 anos². A confirmação foi suportada em alterações nos estudos funcionais dos leucócitos e posterior estudo genotípico. O estudo molecular possibilita o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal, assim como o rastreio de estados de portador e o diagnóstico de formas indolentes, nomeadamente casos autossómicos recessivos que de outra forma permaneceriam ocultos.

A linfadenopatia, principalmente cervical, é o sinal mais característico e inicial da doença, tal como no caso descrito. Frequentemente apresentam também pneumonia, muitas vezes evoluindo para abscessos pulmonares, dermatite na face, gengivoestomatite, hepatoesplenomegalia e abscessos hepáticos. Os principais agentes envolvidos são fungos e bactérias catalase-positivas. Actualmente, as espécies de *Aspergillus* são os agente mais frequentemente isolados (cerca de 2/3 dos casos) e o *Staphylococcus Aureus* o agente bacteriano mais comum⁷.

Os doentes podem desenvolver complicações crónicas resultantes do estímulo inflamatório das infecções recorrentes. A complicação mais comum é a linfadenopatia crónica^{7,8}. A formação de granulomas, embora característica, pode estar presente em apenas 40% dos doentes⁸. Granulomas ganglionares, cutâneos, hepáticos e pulmonares são os mais frequentes.

Doenças auto-imunes podem ocorrer nestes doentes. De Ravin *et al.*⁹ considera a DGC como co-factor genético que diminui o limiar para o desenvolvimento de determinado fenótipo auto-imune, sobre o qual outros factores genéticos e ambientais vão actuar. Assim, doenças auto-imunes devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, nomeadamente na ausência de isolamento de agente infeccioso. Nestes casos, apesar do estado de imunodeficiência, o uso de imunossupressores é benéfico e não deve ser protelado.

Após o diagnóstico de DGC é fundamental a adesão à profilaxia e o tratamento agressivo das intercorrências infecciosas⁴. O consenso é iniciar Cotrimoxazol e Itraconazol como profilaxia infecciosa para toda a vida. A utilização profilática de IFN γ é controversa

pela falta de evidências consistentes de acréscimo na diminuição do número de infecções, pelos custos elevados e pelos efeitos laterais². A profilaxia no doente apresentado tem permitido um follow-up livre de intercorrências infecciosas graves.

O prognóstico da doença mudou significativamente nas últimas décadas. Em 1970 a maioria dos doentes não sobrevivia à primeira década de vida. Actualmente são relatadas taxas de mortalidade de 13% a 55%², redução atribuída ao diagnóstico precoce e à profilaxia infecciosa.

Apesar do uso da profilaxia, verifica-se uma incidência de infecções paciente/ano de 0,64 a 0,79 e uma taxa de mortalidade de 2%/ano^{1, 2}, sendo a insuficiência cardiorespiratória a principal causa de morte^{7,8}. Como a DGC é causada por um defeito da linhagem medular, o transplante de células hematopoiéticas (TCH) apresenta capacidade curativa e vários estudos demonstraram-no como alternativa válida ao tratamento convencional. Seger RA *et al.*¹ coloca a discussão na importância da precocidade da sua realização. O protelar do TCH para a adolescência ou mais tarde, aumenta a probabilidade de infecções fúngicas invasivas, das complicações inflamatória e de doença do enxerto-versus-hospedeiro.

Soncini E *et al.*¹⁰ conduziu um estudo coorte onde apresenta resultados a longo prazo de 20 doentes submetidos a TCH: dez com irmãos totalmente compatíveis e outros dez com dadores não relacionados. Não verificou diferenças na mortalidade ou nas complicações entre os dois grupos. Noventa por cento dos doentes sobreviveram e estavam curados, sendo que as mortes e as complicações pós-transplante foram exclusivas dos doentes com infecção ou inflamação prévias. Este estudo aponta o TCH como hipótese de tratamento no momento do diagnóstico, antes do aparecimento de infecções recorrentes ou complicações inflamatórias.

A DGC emergiu também como candidata a tratamento genético⁵. Os escassos estudos em humanos não conseguiram resultados duradouros. Contudo, com base em observações clínicas de mulheres portadoras de mutação ligada ao X e nos estudos em ratinhos, um aumento de 10% na actividade NADPH dos fagócitos acarreta benefício

substancial. Actualmente investigam-se métodos para aumentar a eficácia da transferência genética, nomeadamente a combinação com um regime submieloablactivo⁶.

CONCLUSÃO

O TCH continua a ser a única terapêutica curativa e o tratamento genético surge como alternativa futura. O TCH é uma opção que se coloca na progressão da doença, mas estudos recentes sugerem que deve ser encarado precocemente após o diagnóstico e antes do desenvolvimento de complicações. Assim, a análise de histocompatibilidade HLA poderá estar indicado no momento do diagnóstico. No doente apresentado foi colhida amostra para estudo HLA, aguardando-se resultados. Os estudos apresentados apontam também para a eficácia do uso de dadores compatíveis não relacionados, sendo uma terapêutica viável.

REFERÊNCIAS

1. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, *et al.* Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100:4344-4350.
 2. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Brocchetto T, Finocchi A, *et al.* 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;126:155-164.
 3. Winkelstein JA, Marion MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Galin JI, *et al.* Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-169.
 4. Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Lin Exp Immunol* 2000;120:351-355.
 5. Kume A, Dinanuer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *J Lab Clin Med* 2000;135:122-8.
 6. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008;140:255-266.
 7. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, *et al.* Chronic granulomatous disease in the UK and Ireland – A comprehensive national patient based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152:211-218.
 8. Liese J, Kloos S, Jendrosseck V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, *et al.* Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease, *J Pediatr* 2000;137:687–693.
 9. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, MPH, Hilligoss D, Marquesen M, *et al.* Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1097-103.
 10. Soncini E, Slater M, Jones L, Hughes S, Flood T, Barge D, *et al.* Unrelated donor and HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009;145(1):73-83.
-