



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.<sup>ª</sup> 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 infeções 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 necrotisante 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<sup>1,2</sup>.

Clinicamente caracteriza-se por infecções recorrentes e graves, predominantemente bacterianas e fúngicas, e por granulomas<sup>3</sup>. A profilaxia infecciosa, com antibioterapia e antifúngicos, tem sido responsável pela melhoria do prognóstico da doença<sup>4</sup>.

Actualmente discute-se a importância da precocidade do transplante de células hematopoiéticas (TCH) na abordagem destes doentes, sendo o único tratamento com capacidade curativa<sup>1,2</sup>. 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-virais<sup>5</sup>.

## 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 défice 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.

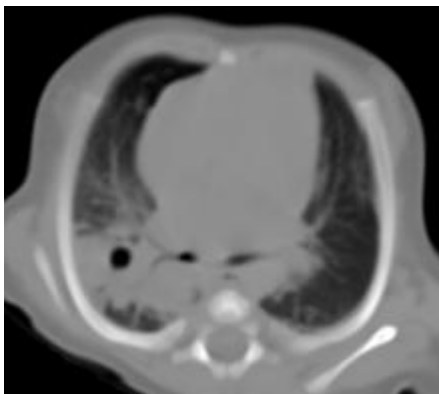


Figura 1 – TC tórax que apresenta extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo bilateral e pneumatoceolos localizados na consolidação direita.

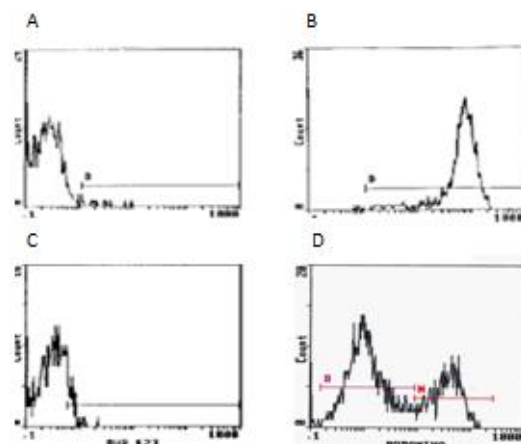


Figura 2 – explosão oxidativa com o teste de oxidação da dihidrorodamina 123. A – dador saudável sem activação; B – dador saudável com activação; C – activação em criança com DGC; D – activação com distribuição bimodal em portadora da mutação ligada ao X.

## DISCUSSÃO

A DGC é uma doença rara (incidência de 1/200000 a 1/250000)<sup>6</sup> 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 anos<sup>2</sup>. 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 comum<sup>7</sup>.

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

Doenças auto-imunes podem ocorrer nestes doentes. De Ravin *et al.*<sup>9</sup> 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 imunossuppressores é benéfico e não deve ser protelado.

Após o diagnóstico de DGC é fundamental a adesão à profilaxia e o tratamento agressivo das intercorrências infecciosas<sup>4</sup>. O consenso é iniciar Cotrimoxazol e Itraconazol como profilaxia infecciosa para toda a vida. A utilização profilática de IFN $\gamma$  é controversa

pela falta de evidências consistentes de acréscimo na diminuição do número de infecções, pelos custos elevados e pelos efeitos laterais<sup>2</sup>. 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%<sup>2</sup>, 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<sup>1,2</sup>, sendo a insuficiência cardiorespiratória a principal causa de morte<sup>7,8</sup>. 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.*<sup>1</sup> 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.*<sup>10</sup> 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 genético<sup>5</sup>. 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 submieloablactivo<sup>6</sup>.

## 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, Dinauer 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, Jendrossek 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.
-