

## Enfermedad granulomatosa crónica: ¿cómo reconocerla?

Dres. Matías Oleastro\*, Miguel Galicchio\*, Adriana Roy\*, Sergio Rosenzweig\*, Roberto Craviotto\*, Guillermina Feldman\* y Marta Zelazko\*

### Resumen

**Introducción.** La enfermedad granulomatosa crónica es un desorden hereditario de la actividad microbicida de los fagocitos originada en una disfunción del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. Hemos analizado las características clínicas, evolutivas, microbiológicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica en seguimiento por el Servicio de Inmunología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".

**Población, material y métodos.** Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 20 pacientes (18 varones, 2 mujeres) con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica realizado en nuestro establecimiento entre los años 1987 y 1999.

**Resultados.** La edad media de presentación de la primera manifestación clínica fue 2,58 años (rango de 0,08 a 13 años). En todos los casos la primera manifestación correspondió a procesos infecciosos con un franco predominio de linfadenitis. La edad media de diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica fue de 4,83 años (rango de 0,42 a 14,25). Las manifestaciones clínicas observadas con mayor frecuencia durante la evolución fueron: infección pulmonar, desnutrición, hepatomegalia, retardo de crecimiento, esplenomegalia y adenopatías superficiales. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: hipergammaglobulinemia, leucocitosis, anemia y velocidad de eritrosedimentación elevada. Los gérmenes preponderantes fueron *Aspergillus* y *Staphylococcus*. Cinco pacientes presentaron infecciones pulmonares micóticas, 4 de ellos con evolución fatal (tres aspergilosis y una infección mixta por *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp).

**Conclusiones.** Observamos una gran demora para establecer el diagnóstico en relación con el inicio de las manifestaciones clínicas. Destacamos el mal pronóstico que genera la infección micótica pulmonar en estos pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia primaria, fagocito, *Aspergillus*.

### Summary

**Introduction.** Chronic granulomatous disease is a hereditary disorder of the phagocytic microbicidal activity originated in the dysfunction of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase enzymatic complex.

Our objective was to describe the clinical, microbiological and laboratorial features, as well as the outcome of pediatric patients with chronic granulomatous disease followed in the Service of Im-

munology of the Hospital Juan P. Garrahan.

**Patients & methods.** The clinical charts of 20 patients (18 male, 2 female) with chronic granulomatous disease who were seen in our institution between 1987 and 1999 were retrospectively reviewed.

**Results.** The age at the first clinical manifestation was 2.58 years (range 0.08 to 13). In all cases, the first symptoms were related to infections, with lymphadenitis predominating. The diagnosis of chronic granulomatous disease was made at 4.83 years (range 0.42 to 13.25). The most frequent manifestations were: pulmonary infection, malnutrition, hepatomegaly, growth retardation, splenomegaly and superficial lymphadenopathy. The most frequent laboratory findings were: hypergammaglobulinemia, anemia, and elevated erythrocyte sedimentation rate. The most prevalent microorganisms were *Aspergillus* and *Staphylococcus aureus*. Five patients developed fungal pulmonary infection, and four of them had a fatal outcome (three patients with aspergillosis and the other, with a mixed infection including *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp).

**Conclusion.** In our patients, diagnosis of chronic granulomatous disease was formulated with a long delay after the first clinical manifestations occurred. Fungal pulmonary infections carry an unfavourable prognosis in these patients.

**Key words:** chronic granulomatous disease, primary immunodeficiency, phagocyte, *Aspergillus*.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria hereditaria caracterizada por el defecto en la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos.<sup>1</sup> Los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos de individuos afectados son incapaces de generar radicales del oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilos) con actividad microbicida por disfunción del sistema enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. De esta forma se genera una gran sus-

\* Servicio de Inmunología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.  
Correspondencia: Matías Oleastro. Combate de los Pozos 1881. (1245) Ciudad de Buenos Aires.

ceptibilidad a desarrollar infecciones recurrentes, especialmente por gérmenes catalasa positivos, con formación de granulomas.<sup>2,3</sup> Su incidencia ha sido estimada en 1/250.000, afectando con más frecuencia al sexo masculino.<sup>4</sup>

El sistema NADPH oxidasa, que transfiere electrones desde NADPH hacia O<sub>2</sub> generando anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), está compuesto por diferentes subunidades. Dos de ellas, gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup>, se ubican en la membrana celular formando el citocromo b<sub>558</sub>, mientras que otras, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup>, lo hacen en el citoplasma. La activación del fagocito por diversos estímulos conduce a que los distintos componentes de la enzima se ensamblen dando funcionalidad a la misma con la consiguiente generación de metabolitos microbicidas. Se han identificado alteraciones a nivel génico (mutaciones) responsables de una deficiente síntesis de las primeras cuatro subunidades enzimáticas mencionadas.<sup>4</sup> Un 60 a 70 % de los casos corresponde a la deficiencia de la subunidad gp91<sup>phox</sup>, que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. El 30-40% restante se hereda en forma autosómica recesiva, correspondiendo a la deficiencia de las subunidades p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> o p67<sup>phox</sup>.<sup>1</sup> Desde el punto de vista clínico, los pacientes afectados presentan desde el primer año de vida infecciones recurrentes o severas que comprometen especialmente a la piel, ganglios linfáticos, pulmones, hígado y huesos.<sup>5</sup> Debido a la formación de grandes granulomas, los pacientes pueden manifestar dolor o cuadros obstructivos a nivel digestivo, biliar o urinario. El diagnóstico de EGC se establece documentando la deficiencia en la capacidad oxidativa de los fagocitos. Actualmente, varias pruebas de laboratorio están disponibles para ello (medición directa de la producción de superóxido, reducción de ferrocitocromo, oxidación de dihidrorodamina evaluada a través de citometría de flujo). Sin embargo, el estudio más comúnmente utilizado es la prueba del nitroblue tetrazolium (NBT). Brevemente, esta técnica consiste en incubar leucocitos del paciente con NBT y luego observar cambios en la coloración del nitroblue tetrazolium de amarillo claro a azul oscuro en el microscopio óptico al

reducirse durante el estallido respiratorio. Este fenómeno no sucede en células de individuos afectados con EGC.<sup>6</sup>

En este artículo describimos las características clínicas, evolutivas, microbiológicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con EGC.

### Población

Se incluyeron todos los pacientes con EGC cuyo diagnóstico había sido realizado en el servicio de Inmunología del Hospital Nacional de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan" entre diciembre de 1987 y diciembre de 1999.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de dichos pacientes. Se obtuvieron datos sobre antecedentes familiares, características clínicas de presentación, evolutivas, microbiológicas y de laboratorio.

El diagnóstico de EGC se estableció en todos los casos al documentar la deficiencia en la actividad microbicida dependiente del oxígeno evaluada a través de la prueba de NBT.

El modo de herencia fue determinado de acuerdo a los antecedentes familiares y al resultado de la prueba del NBT realizada en las madres, ya que las mujeres portadoras de la deficiencia de la gp91<sup>phox</sup> presentan generalmente una actividad oxidativa de los fagocitos intermedia, de aproximadamente un 50% del valor normal.

La identificación de diferentes microorganismos fue considerada como causante de infección si, junto a la observación de síntomas clínicos específicos, se detectaba el microorganismo en el examen directo o el cultivo de material del sitio de infección.

### RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes, de los cuales 18 eran varones y 2, niñas. Todos ellos pertenecían a 17 familias no relacionadas, y una de ellas tenía 4 hijos enfermos. Al analizar los 17 casos índice, es decir sin contar los 3 hermanos en los cuales se pudo realizar el diagnóstico precozmente y, por lo tanto, instituir un tratamiento profiláctico inmediato, se determinó que la edad media de la primera manifestación clínica

fue a los 2,58 años (rango de 0,08 a 13), presentándose en el primer año de vida en el 59% de los niños.

En todos los pacientes, la primera manifestación clínica correspondió a un proceso infeccioso, siendo la linfadenitis la más frecuente (40%) (Tabla 1).

El diagnóstico de EGC fue realizado a una edad media de 4,83 años (rango de 0,42 a 14,25). La infección pulmonar fue el hallazgo más frecuente en la evolución, observándose en 17/20 pacientes. De éstos, 5 presentaron compromiso pleuropulmonar. Otros hallazgos clínicos fueron: hepatomegalia en 15/20, desnutrición en 15/20, esplenomegalia en 9/20, linfadenitis-adenoflemón en 8/20, adenomegalias superficiales en 7/20, úlceras orales en 7/20, absce-

sos superficiales en 7/20. El resto de las manifestaciones clínicas se detallan en la Tabla 2.

Dos pacientes presentaron trastornos digestivos caracterizados por cuadros de malabsorción intestinal. El estudio histológico yeyunal evidenció atrofia vellositaria con aumento de linfocitos intraepiteliales orientadores de enfermedad celíaca. Tanto los anticuerpos anti-gliadina como anti-endomiso fueron negativos.

Un paciente que refirió trastornos urinarios presentó en el estudio endoscópico una vejiga pequeña y rígida responsable de una hidronefrosis bilateral grado V.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron (Tabla 3): *Aspergillus* y *Staphylococcus*. El *Aspergillus* fue responsable de infección broncopulmonar en cuatro pacientes, en tres de los cuales hubo progresión de la infección a partes blandas y óseas adyacentes. En dos pacientes se aislaron hongos ambientales, en uno *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp de material obtenido de biopsia pulmonar y en el otro, *Penicillium* de material obtenido de un absceso de cuero cabelludo. En este último caso, tanto la tomografía computada como el examen directo efectuado en el acto quirúrgico de evacuación del absceso, demostraron el compromiso osteomielítico del hueso temporal subyacente al absceso. De los cinco pacientes que presentaron abscesos profundos, cuatro lo hicieron a nivel hepático (3 por *Staphylococcus aureus*, 1 por *Serratia marcescens*). Además de la antibioticoterapia parenteral, tres pacientes requirieron resección quirúrgica y uno de ellos, drenaje múltiple mediante punción percutánea guiada por ecografía. El restante localizó su absceso a nivel muscular (sin aislamiento microbiano).

Seis niños (30%) fallecieron. La edad media al morir fue de 5,8 años (rango de 1,56 a 17). En cuatro, la causa de muerte fue la infección micótica (3 aspergilosis broncopulmonares con compromiso de partes blandas y óseas adyacentes y uno por infección mixta por *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp) que no respondió a dosis adecuadas de anfotericina B y resección quirúrgica. En dos casos tampoco se obtuvo respuesta terapéutica a transfusiones de leucocitos. Los dos pa-

TABLA 1. Primera manifestación clínica (n= 20)

Infección	Nº de pacientes
Adenitis	8
Infección pulmonar	4
Infección cutánea	2
Absceso subcutáneo	2
Sepsis	2
Meningitis	1
Otitis media aguda	1

TABLA 2. Hallazgos clínicos en la evolución (n= 20)

Manifestación clínica	Pacientes	Porcentaje
Infección pulmonar	17	85%
Hepatomegalia	15	75%
Desnutrición	15	75%
Esplenomegalia	9	45%
Linfadenitis-adenoflemón	8	40%
Úlceras orales-estomatitis	7	35%
Adenomegalias superficiales	7	35%
Abscesos subcutáneos	7	35%
Piodermitis	6	30%
Abscesos profundos	5	25%
BCGítis	5	25%
Osteomielitis	3	15%
Eczema	3	15%
Malabsorción intestinal	2	10 %
Obstrucción urinaria	1	5 %

cientes restantes fallecieron con cuadros sépticos (uno por *Salmonella* B y el otro sin aislamiento de germen).

Durante la evolución se observaron como alteraciones de laboratorio hipergamaglobulinemia en 17/20, anemia normocítica normocrómica en 15/20, leucocitosis en 14/20, velocidad de eritrosedimentación elevada en 14/20, neutrofilia en 13/20, eosinofilia en 7/20 y leucopenia en 3/20.

De las 17 familias, 10 referían antecedentes de algún otro miembro relacionado con diagnóstico de EGC o con un cuadro clínico altamente compatible con él. De 13 madres de pacientes varones estudiadas, 12 mostraron una capacidad oxidativa intermedia en la prueba de NBT, orientando hacia una forma de herencia recesiva ligada al cromosoma X.

## DISCUSIÓN

La actividad microbicida deficiente de los fagocitos de individuos con EGC genera una gran susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas y micóticas en diferentes localizaciones. Tal como lo refiere la literatura,<sup>1,2</sup> más de la mitad de los pacientes presentaron su primer proceso infec-

cioso durante el primer año de vida. El compromiso de los ganglios linfáticos superficiales y pulmonares fue el más frecuente. Estas infecciones por lo general requirieron un tiempo prolongado de antibioticoterapia para su resolución.

Si comparamos la edad media de presentación de la primera manifestación clínica y la edad media en la cual se confirmó el diagnóstico de EGC, observamos una demora en establecer este último, hecho que empeora el pronóstico de los pacientes.

La infección micótica por *Aspergillus* ha sido la infección más grave y de difícil resolución. Si bien la anfotericina B endovenosa es la droga de elección para este microorganismo, nuestros pacientes, como los referidos en la literatura, no experimentaron mejoría con esta droga. Nuevos antifúngicos triazólicos, como el voriconazol, podrían ofrecer una nueva posibilidad terapéutica en estos casos.<sup>7</sup> La eficacia de la utilización de itraconazol como medida preventiva ha sido referida en estudios preliminares,<sup>8</sup> pero su real beneficio en este tipo de pacientes inmunodeficientes requiere estudios comparativos aleatorizados multicéntricos. La única medida terapéutica preventiva utilizada en nuestros casos fue la administración continua de trimetoprima-sulfametoxazol.

Si bien las infecciones son los fenómenos más frecuentes en estos niños, los cuadros obstructivos generados por la formación de granulomas en vísceras huecas no son raros de observar. En nuestra casuística, sólo un paciente presentó trastornos de la evacuación urinaria. Si bien no se pudo contar con la confirmación histológica, las características endoscópicas orientaron hacia el diagnóstico de cistitis granulomatosa difusa.<sup>9</sup>

De acuerdo a los antecedentes familiares y al resultado de la prueba del NBT realizada a las madres pudimos definir la forma de herencia recesiva ligada al sexo en 12 de 15 familias de pacientes varones, lo cual nos permitió realizar el asesoramiento genético a las familias. En el futuro, los estudios moleculares y genéticos disponibles en estos últimos años nos permitirán definir con mayor precisión los defectos que originan esta entidad y mejorar el diagnóstico y asesoramiento familiar.

TABLA 3. Microorganismos aislados

Microorganismo	Número procesos infecciosos	Localización
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	Piel (2) Hígado (3)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	Pulmón
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	Pulmón
<i>Salmonella</i> B	2	Sistémica digestiva
<i>Serratia marcescens</i>	2	Hígado Ganglio
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	Ganglio
<i>Candida albicans</i>	2	Pulmón Piel - TCS*
<i>Mycobacterium</i> BCG	2	Piel - TCS
<i>Nocardia asteroides</i>	1	Pulmón
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	Piel - TCS
<i>Scedosporium apiospermum</i> y <i>Cladosporium</i> spp	1	Pulmonar
<i>Penicillium</i>	1	Cuero cabelludo

\* TCS: Tejido celular subcutáneo

## CONCLUSIONES

De los datos presentados en este trabajo y los de la literatura se desprende que aquellos pacientes con infecciones en edad temprana producidas por *Staphylococcus* o agentes micóticos localizadas en los ganglios linfáticos superficiales o el aparato respiratorio que asocien leucocitosis e hiper-gammaglobulinemia, deben hacer sospechar el diagnóstico de EGC.

Además de aportar datos sobre las características clínicas y evolutivas de pacientes pediátricos con EGC, esta casuística señala la dificultad en establecer su diagnóstico oportunamente, la alta mortalidad relacionada a la infección pulmonar por *Aspergillus*, la emergencia de nuevos patógenos como el *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium spp* y la necesidad de contar con mejores herramientas terapéuticas. z

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sthiem E. Immunologic disorders in infants and children. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 453-459.
2. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr 1989; 114: 555-560.
3. Mouy R. La granulomatose septique chronique. Aspects cliniques et thérapeutiques. Ann Pediatr 1989; 36: 374-378.
4. Dirk Roos. The molecular basis of chronic granulomatous disease. In: Gupta S, Griscelli C (eds.). New concepts in immunodeficiency diseases. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, 1993: 311-352.
5. Seger RA, Ezekowitz RAB. Treatment of chronic granulomatous disease. Immunodeficiency 1994; 5: 113-130.
6. Park BH, Holmes B, Rodey GE, Good RA. Nitroblue tetrazolum test in children with fatal granulomatous disease and newborn infants. Lancet 1969; 1: 157-160.
7. Van't Hek LG, Verweij PE, Weemaes CM, Van Dalen R, Yntema JB, Meis JF. Successful treatment with voriconazole of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. Am J Respir Care Med 1998; 157: 1694-1696.
8. Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron J, Griscelli C, Fischer A. Long term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infection in thirty two patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr 1994; 125: 998-1003.
9. Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Liehan WM, Gallin JI. The urological manifestation of chronic granulomatous disease. J Urol 1992; 147: 1314-1318.