

Enfermedad granulomatosa crónica: infecciones múltiples como forma de presentación. Caso clínico pediátrico

Chronic granulomatous disease: multiple infections as clinical presentation. Pediatric case report

Dra. Mara Maydana^a, Dra. Diana Cabanillas^b, Dra. Lorena Regairaz^b, Dra. Sofía Bastons^a, Dra. Valeria Uriarte^a, Dra. Mariel García^a, Dra. María F. Sosa^a, Dra. Marta Vinuesa^a, Bioq. Paula del Palacio^c y Dr. Juan Morales^a

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria infrecuente, debida a un defecto en la actividad microbicida de los fagocitos, originada por mutaciones en los genes que codifican alguna de las subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. La incidencia estimada es 1 en 250 000 recién nacidos vivos. Puede presentarse desde la infancia hasta la adultez, por lo general, en menores de 2 años. Las infecciones bacterianas y fúngicas, en conjunto con las lesiones granulomatosas, son las manifestaciones más habituales de la enfermedad. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *Aspergillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp. Se reporta el caso clínico de un varón de 1 año de vida en el que se diagnosticó enfermedad granulomatosa crónica a partir de infecciones múltiples que ocurrieron simultáneamente: aspergilosis pulmonar invasiva, osteomielitis por *Serratia marcescens* y granuloma cervical por *Enterobacter cloacae*.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica, aspergilosis pulmonar, osteomielitis, granuloma, síndromes de inmunodeficiencia.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease is an uncommon primary immunodeficiency due to a defect of the killing activity of phagocytes, caused by mutations in any of the genes encoding subunits of the superoxide-generating phagocyte NADPH oxidase system. The incidence is 1 in 250 000 live births. It can occur from infancy to adulthood, usually in children under 2 years. Bacterial and fungal infections in association with granuloma lesions are the most common manifestations

of the disease. *Aspergillus* species, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* species are the most common microorganisms isolated. We describe here a case of a 1-year-old boy with chronic granulomatous disease and invasive pulmonary aspergillosis, *Serratia marcescens* osteomyelitis and *Enterobacter cloacae* cervical granuloma.

Key words: chronic granulomatous disease, pulmonary aspergillosis, osteomyelitis, granuloma, immunologic deficiency syndromes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e744>

Cómo citar: Maydana M, Cabanillas D, Regairaz L, Bastons S, et al. Enfermedad granulomatosa crónica: infecciones múltiples como forma de presentación. Caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr 2018;116(6):e744-748.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria (IDP) hereditaria caracterizada por el defecto en la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos, debido a mutaciones en el complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. La incidencia estimada es de 1 en 120 000-250 000 nacidos vivos.¹

La EGC se manifiesta con infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que pueden presentarse desde la infancia hasta la adultez y son más frecuentes en el sexo masculino.²

Los sitios de infección más comunes incluyen los pulmones, los ganglios linfáticos, la piel, los huesos y el hígado.³ La mayoría de las infecciones son causadas por *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp. y *Aspergillus* spp.^{1,3}

En países donde se utiliza rutinariamente la vacuna de bacilo Calmette-Guerin (BCG), la manifestación inicial de la EGC puede ser becegeftis local o regional, o bien enfermedad por diseminación de BCG.¹

Las infecciones son de curso indolente, poco sintomáticas y de difícil curación.³

El diagnóstico fenotípico de la EGC se realiza mediante el test 123-dihidrorodamina (DHR), el

- Servicio de Infectología, Hospital de Niños Sor María Ludovica.
- Unidad de Inmunología, Hospital de Niños Sor María Ludovica..
- Servicio de Inmunología, Hospital Interzonal de Agudos San Martín. La Plata.

Correspondencia:
Dra. Mara Maydana: mara_maydana@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-10-2017

Aceptado: 7-6-2018

cual evalúa la funcionalidad de los neutrófilos por citometría de flujo.^{2,3}

El manejo terapéutico de la EGC se basa en la profilaxis antimicrobiana, el tratamiento agresivo de las complicaciones infecciosas e inflamatorias y, en algunos casos, el trasplante de células madre hematopoyéticas.³

En este artículo, se presenta el caso clínico de un niño de 1 año de vida con compromiso infeccioso de múltiples órganos de forma simultánea por distintos gérmenes típicos de la EGC, con el objetivo de mostrar la forma clásica de presentación de esta entidad poco frecuente.

CASO CLÍNICO

Varón de 1 año de vida, derivado por presentar tumoración laterocervical derecha de 15 días de evolución, sin respuesta a la terapia antibiótica convencional y dolor e impotencia funcional en el miembro superior izquierdo.

De los antecedentes, se destacan que fue un niño nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional. Presentó, durante el primer año de vida, bronquiolitis, neumonía aguda de la comunidad, que requirió terapia intensiva, y adenitis submaxilar.

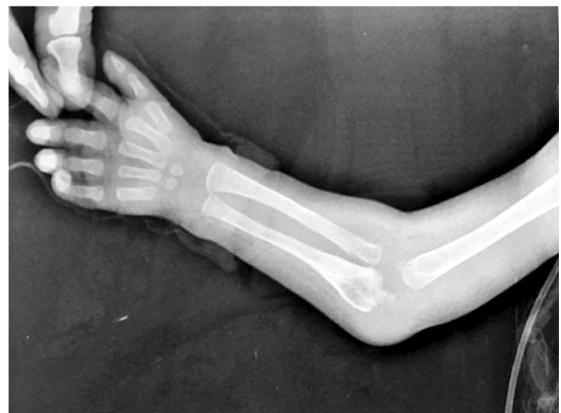
Vacunación incompleta para la edad. Sin antecedentes familiares de relevancia, con tres hermanas mayores sanas.

FIGURA 1. Tumoración laterocervical derecha



Al ingresar, se constató que era un paciente con desnutrición crónica, taquipneico, afebril. En la región cervical derecha, una tumoración de 6 x 5 cm, sin signos de flogosis (*figura 1*) y dolor ante la movilización en el codo izquierdo. Los resultados de estudios complementarios solicitados fueron leucocitos: 15 000 10⁹/L (neutrófilos: 71 %; linfocitos: 13 %; monocitos: 6 %); hemoglobina: 5 g/dl; hematocrito: 16,8 % (volumen corpuscular medio -VCM-: 71 fl; hemoglobina corpuscular media -HCM-: 24,9 pg; concentración de hemoglobina corpuscular media -CHCM-: 32 g/dl); plaquetas: 253 000 10⁹/L; transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 21 UI/L; transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 10 UI/L; glucemia: 107 mg/dl; albúmina: 33 g/L; proteínas totales: 56,9 g/L; urea: 11 mg/dl; creatinina: 0,3 mg/dl; calcio: 8,93 mg/dl; fósforo: 4,1 mg/dl; magnesio: 2,31 meq/L; proteína C reactiva: 151,4 mg/L. Ecografía de piel y partes blandas de la región cervical: formación mixta con contenido móvil, particulado, con aspecto de flemón de, aproximadamente, 45 x 35 x 37 mm. Radiografía del miembro superior izquierdo (*figura 2*): imágenes osteolíticas de metáfisis de cúbito y radio compatibles con osteomielitis. Radiografía de tórax: imágenes nodulares en ambos campos pulmonares. Tomografía de tórax (*figura 3*): extensa afectación parenquimatosa pulmonar bilateral con múltiples imágenes nodulares de tamaño variable, asociadas a bandas parenquimatosas y líneas irregulares. Consolidación del lóbulo medio derecho con áreas hipodensas en su interior que sugerían la necrosis cavitaria asociada al líquido pleural y el compromiso de la pared torácica derecha asociado. Múltiples adenopatías mediastínicas calcificadas.

FIGURA 2. Osteomielitis aguda de cúbito y radio



Inició la terapia antimicrobiana empírica con vancomicina, ceftriaxona y tuberculostáticos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y amikacina), por sospecha clínica de sepsis bacteriana y tuberculosis o becegeftis diseminada.

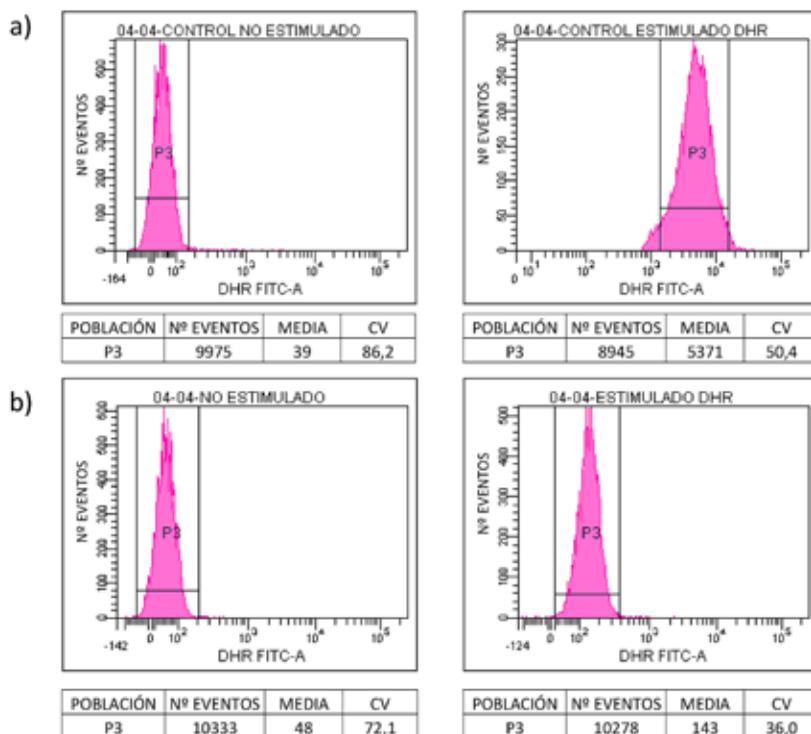
FIGURA 3. Imágenes nodulares en tomografía de tórax



Presentó hemocultivos negativos; cultivo de colección cervical: *Enterobacter cloacae*; y de biopsia ósea: *Serratia marcescens*. Galactomananos del lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*; BAL, por sus siglas en inglés): 1 (punto de corte $\geq 0,8$), compatible con aspergilosis invasiva. Prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) y baciloscopia negativos. Continuó el tratamiento con meropenem según la sensibilidad, voriconazol y tuberculostáticos, hasta el resultado de los cultivos.

Por el tipo de infección, su localización y su gravedad, se sospechó inmunodeficiencia primaria. Los especialistas del Servicio de Inmunología solicitaron el dosaje de inmunoglobulinas y test de DHR, cuyo resultado fue compatible con EGC (*figura 4*). Los estudios moleculares estaban en proceso para el diagnóstico definitivo y el asesoramiento familiar. Luego de 2 meses de internación, el paciente mejoró la movilidad del miembro superior derecho, las imágenes pulmonares

FIGURA 4. Test de citometría de flujo con 123-Dihidrorodamina



a) CONTROL b) PACIENTE

DRH- FITC-A: La oxidación de Dihidrorodamina 123 en presencia de radicales libres del oxígeno genera el derivado Rodamina 123 cuya fluorescencia es leída en el canal de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC)

CV: Coeficiente de variación

y los parámetros de laboratorio. Egresó con el tratamiento antimicrobiano cumplido para osteomielitis crónica con trimetoprim-sulfametoxazol, y voriconazol como tratamiento prolongado de aspergilosis pulmonar. Suspendió los tuberculostáticos por cultivos de lavados gástricos y BAL negativos. Continuaba con controles ambulatorios en los consultorios de Inmunología e Infectología. El tratamiento fue bien tolerado sin signos de toxicidad.

DISCUSIÓN

Se reporta a un paciente con EGC, sin antecedentes familiares sugerentes de enfermedad genética, con infecciones de localización, microbiología y evolución similares a las descritas en la literatura.^{1,3,4} La sospecha temprana de inmunodeficiencia por parte del pediatra permitió el diagnóstico precoz y la rápida instauración del tratamiento oportuno.

La EGC es una IDP poco frecuente, que se presenta, generalmente, durante la infancia con infecciones graves recurrentes por un espectro acotado de gérmenes.^{3,4} En 2015, la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) reportó 6332 pacientes registrados con IDP en la región, de los cuales el 4,5 % correspondían a EGC.¹

La enfermedad ocurre por mutaciones en alguno de los genes que codifican para las subunidades de la enzima NADPH oxidasa, responsable del estallido respiratorio de los neutrófilos. Según la alteración cromosómica, la EGC puede ser clasificada en ligada a X o autosómica recesiva. La forma más frecuente de la enfermedad ocurre por mutaciones en el gen *CYBB*, que codifica para la subunidad gp91-phox, lo que origina la forma ligada al X, responsable del 65 % de las EGC.⁵ Los defectos en los otros componentes de la enzima (p47, p40, p22 y p67) son responsables de las formas autosómicas recesivas.⁵

Las manifestaciones clínicas de la EGC pueden presentarse en cualquier momento de la vida, desde la infancia hasta la adultez.^{6,7} En el caso clínico descrito, las infecciones comenzaron en los primeros meses de vida, con gran impacto en el crecimiento pondoestatural.

Los sitios más frecuentes de infección son el pulmón, la piel, los ganglios linfáticos, el hígado y el hueso,^{3,4} coincidente con nuestro caso clínico. La microbiología es relativamente específica y abarca un espectro reducido de gérmenes. La mayoría de las infecciones están causadas por

Staphylococcus aureus, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp. y *Aspergillus* spp.^{1,3,8} Otros gérmenes involucrados incluyen *Klebsiella pneumoniae*, enterobacterias, *Candida* spp., *Salmonella* spp. y *Mycobacterium* spp.^{1,4,9} Los niños expuestos a la vacunación contra BCG pueden presentarse con complicaciones localizadas o diseminadas de la vacuna.⁹ El paciente reportado había recibido BCG en el período neonatal, por lo que la micobacteria se buscó en todos los sitios de cultivo (ganglio, hueso, hemocultivos, BAL) y se medicó con múltiples tuberculostáticos hasta recibir los resultados definitivos.

El diagnóstico bacteriológico en nuestro paciente se realizó mediante la biopsia y el cultivo temprano de las lesiones, mientras que el diagnóstico de aspergilosis pulmonar se realizó por la detección de galactomananos en la broncoscopia con BAL, sin requerir métodos invasivos, como la biopsia pulmonar. La detección de galactomananos en suero y BAL es de utilidad, principalmente, en pacientes inmunocomprometidos, con una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 89 % para el diagnóstico de aspergilosis.¹⁰

Otras manifestaciones clínicas incluyen enfermedad inflamatoria intestinal (similar a la enfermedad de Crohn) y enfermedad inflamatoria de la vía urinaria (formación de granulomas en la vejiga y/o la uretra).^{11,12}

En la actualidad, el diagnóstico de la EGC se realiza mediante el test 123-DHR, el cual evalúa la funcionalidad de la enzima NADPH oxidasa de los neutrófilos por citometría de flujo. Al activarse los fagocitos *in vitro*, estos reducen la DHR al compuesto rodamina (altamente fluorescente), solo presente si los neutrófilos tienen la capacidad de producir el estallido respiratorio, lo que permite el conteo de células funcionales.^{3,13}

El histograma es característico de EGC al mostrar una curva que no se desplaza, dado que todos los neutrófilos se encuentran inactivos.¹³

El diagnóstico se confirma con el hallazgo de mutaciones en los genes relacionados, por biología molecular.^{4,13}

Las medidas terapéuticas incluyen profilaxis antimicrobiana prolongada (trimetoprim-sulfametoxazol, itraconazol e interferón gamma), tratamiento agresivo (médico y quirúrgico) de las intercorrientes infecciosas y trasplante de precursores hematopoyéticos, que, en la actualidad, constituye el único tratamiento curativo de la enfermedad.¹⁴

De nuestra presentación, se concluye que,

ante todo paciente con infecciones infrecuentes, como aspergilosis pulmonar invasiva, infecciones inusualmente graves o infecciones múltiples por diferentes microorganismos, se debe sospechar la EGC.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son esenciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con IDP en general y con EGC en particular.² ■

REFERENCIAS

1. De Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report From the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(12):2101-7.
2. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(1):89-99.
3. Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A Comprehensive Approach to the Management of Children and Adults with Chronic Granulomatous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6):1082-88.
4. Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Res*. 2017; 6:1427.
5. Espinoza G, Butte K, Palma V, et al. Enfermedad granulomatosa crónica: tres casos clínicos con diferentes formas de presentación. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(2):112-6.
6. Williams D, Kadaria D, Sodhi A, et al. Chronic Granulomatous Disease Presenting as *Aspergillus Fumigatus* Pneumonia in a Previously Healthy Young Woman. *Am J Case Rep*. 2017; 18:351-4.
7. Colin de Verdière S, Noel E, Lozano C, et al. Respiratory Complications Lead to the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease in Two Adult Patients. *J Clin Immunol*. 2017; 37(2):113-6.
8. King J, Henriët SSV, Warris A. Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *J Fungi (Basel)*. 2016; 2(2):E15.
9. Zhou Q, Hui X, Ying W, et al. A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: a Retrospective Study from a Single Center in Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol*. 2018; 38(3):260-72.
10. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):e1-60.
11. Henriët S, Verweij PE, Holland SM, Warris A. Invasive fungal infections in patients with chronic granulomatous disease. *Adv Exp Med Biol* 2013; 764:27-55.
12. Labrosse R, Abou-Diab J, Blincoe A, et al. Very Early-Onset Inflammatory Manifestations of X-Linked Chronic Granulomatous Disease. *Front Immunol* 2017; 8:1167.
13. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2013; 175(2):139-49.
14. Åhlin A, Fasth A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22(1):41-5.