



Doença granulomatosa crônica: Relato de caso

Chronic Granulomatous disease: Case report and Article review

Raphael J. Moreira¹, Irma C. P. Barreto², Maria G. F. Daguer³
Nara M. B. Brito⁴, Bruno Acatauassú Paes Barreto⁵

Resumo

Objetivo: Apresentar um caso de doença granulomatosa crônica e rever a literatura sobre esta imunodeficiência.

Método: Os dados foram coletados por anamnese, exame físico e pesquisa de prontuário médico. Exames conclusivos para definição do diagnóstico feito por meio da prova do *nitroblue tetrazolium* (NBT) e medida da produção do ânion superóxido.

Relato de Caso: Paciente do sexo feminino, oito anos, desde os seis meses de idade vem apresentando várias tumorações no corpo associado à dor, eritema e febre, evoluiu com abscessos cutâneos e pneumonias; aos exames foi detectado NBT, após estímulo com PMA igual a 0%, diagnosticando-se doença granulomatosa crônica, sendo instituído antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol-trimetoprim apresentando boa evolução clínica

Considerações finais: A doença granulomatosa crônica é uma importante enfermidade que deve ser lembrada no diagnóstico diferencial das imunodeficiências primárias, principalmente em crianças com menos de um ano de idade, período em que há geralmente o início dos primeiros sintomas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):315-321 Doença granulomatosa crônica, imunodeficiência, fagócitos.

Abstract

Objective: To report a patient with recurrent skin abscesses, and pneumonia due to Chronic Granulomatous Disease.

Methods: Clinical data was collected by medical interview, physical examination, and medical records review. The biochemical diagnosis of CGD was based on the nitroblue tetrazolium (NBT) test, and the release of superoxide by phagocytes.

Case Report: A eight year old female with a history of recurrent skin abscesses and pneumonia since age six months, associated with pain, fever and failure to thrive, evolved with skin abscesses and pneumonias. The stimulated NBT test was 0%. Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole has been given once the diagnosis was established with a good clinical outcome.

Final considerations: chronic granulomatous disease is an important and severe illness that must be considered in the differential diagnosis of primary immunodeficiency, mainly in children under one year of age, when symptoms start.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):315-321 Chronic Granulomatous Disease, immunodeficiency, phagocytes.

1. Graduando do Curso de Medicina e monitor da Disciplina Imunologia da UEPA
2. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Professora auxiliar da Disciplina Imunologia da UEPA
3. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Professora auxiliar da Disciplina Imunologia da UEPA
4. Doutora em Técnica Cirúrgica pela UNIFESP-EPM. Professora adjunto da Disciplina Metodologia Científica da UEPA
5. Mestre em Alergia pela UNIFESP-EPM. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Professor assistente da Disciplina de Pediatria da UEPA

Artigo submetido em 20.02.2006, aceito em 23.02.2006.

Introdução

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma imunodeficiência caracterizada por infecções graves de repetição produzidas por bactérias e fungos, formação de granulomas, associados à incapacidade dos fagócitos (neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos) de gerarem compostos reativos de oxigênio, necessários para morte intracelular dos microorganismos fagocitados¹.

A principal característica clínica consiste no aparecimento de manifestações infecciosas antes do primeiro ano de vida, constituindo uma síndrome de infecção recorrente,

que compromete a pele, sistemas digestivo e respiratório, gânglios e outros órgãos profundos como o fígado².

Brigdes et al foram os primeiros a relatar um paciente com DGC. Desde então muito se descobriu na fisiopatogenia e no campo terapêutico desta imunodeficiência, porém muitos aspectos ainda permanecem obscuros.

Objetivo

Apresentar um caso de DGC e rever a literatura sobre esta imunodeficiência.

Método

A paciente do presente relato de caso foi estudada segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde após aprovação de anteprojeto pelo Núcleo de Pesquisa e Extensão de Medicina da UEPA e Comissão de Ética do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal Pará, além de autorizado pelo Núcleo de Pesquisa de Ensino e Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia e pela paciente e seus responsáveis, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Para revisão da literatura realizou-se levantamento bibliográfico de artigos publicados nas bases de dados LILACS e MEDLINE nos últimos dez anos tendo-se como palavras de busca Doença Granulomatosa Crônica.

Relato de Caso

Z.S.G., oito anos, sexo feminino, natural e procedente de Belém do Pará, com queixa principal de tumores no pescoço.

História da Doença Atual

Desde os seis meses de idade a paciente vinha apresentando várias tumorções no corpo, associadas a dor, eritema e febre, sendo internada com um ano e aos dois anos de idade para drenagem cirúrgica de abscesso. Aos dois anos e seis meses foi novamente internada pelo mesmo motivo, agora em região cervical. Durante internação, fez biópsia de gânglio com laudo resultando em processo inflamatório crônico inespecífico. Com o quadro de linfadenopatia cervical associado à supuração de gânglio, foi iniciado tratamento para tuberculose ganglionar, porém sem sucesso. Iniciou acompanhamento no Hospital da Santa Casa de Misericórdia desde 2000, evoluindo com pneumonias (duas necessitaram internação, sem derrame pleural), sendo a última em outubro de 2001.

Nega otites, sinusites, diarreia. Refere um episódio de infecção do trato urinário e aftas com frequência.

Antecedentes Pessoais

Teve acompanhamento pré-natal, nasceu de parto normal a termo sem intercorrências com peso de 2900g e teve queda rápida do coto umbilical. Foi amamentado exclusivamente ao seio durante seis meses. Recebeu esquema vacinal oficial (Ministério da Saúde) sem apresentar efeitos adversos. Mãe (36 anos) e pai (33 anos) não consangüíneos. Tem um irmão (só materno) com 15 anos e saudável.

Exame Físico

Apresentava-se em bom estado geral, ativa e eupnéica. A pele tinha cicatrizes dos abscessos, especialmente em região cervical. O exame das mucosas mostrou-as hipocoradas (+/++++). O exame otoscópico, de orofaringe, cavidade oral e nasal foi normal. À ausculta pulmonar manifestava murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. As bulhas cardíacas eram normofonéticas a dois tons, sem sopros. O abdomen mostarva-se globoso, flácido e sem visceromegalias.

Exames laboratoriais

À investigação complementar apresentou os seguintes resultados: Sorologia anti- HIV: negativa, níveis normais de G6PD, Eletroforese de hemoglobina: padrão (normal), Hemograma com Hb = 9,8 g/dL; Ht: 31%; Leucócitos: 6500/mm³ e Plaquetas em número normal; Velocidade de Hemossedimentação = 88mm. Os níveis séricos de IgG: 1290mg/dL, IgM:104mg/dL, IgA:323mg/dL e IgE:31,80UI/ml estiveram dentro dos limites da normalidade. O número de linfócitos TCD3:1602/mm³, CD4: 932/mm³ (37,3%) e CD8:612/mm³ (24,5%) assim como da relação CD4/CD8: 1,52 foram normais. A pesquisa de anticorpos ao vírus da rubéola (IgG) foi positiva. A cultura de secreção purulenta (abscesso): *Proteus vulgaris* e *S. aureus* e o ultra-som abdominal foi normal.

Os exames conclusivos para definição do diagnóstico, como avaliar a quantificação da capacidade oxidativa dos fagócitos, por meio da prova do NBT, bem como a medida da atividade do sistema NADPH oxidase por meio da produção do ânion superóxido – foram realizados no Serviço de Imunologia Pediátrica, chefiado pelo Prof. Dr. Antônio Condino Neto, da Universidade Estadual de Campinas

(UNICAMP – SP). Os resultados são expressos como nmol de superóxido liberado por 1 milhão de células por hora.

Tabela 1 – Prova do *Nitroblue Tetrazolium* em placa (NBT), realizada na paciente e na mãe.

	PMA	Repouso
Paciente	0 %	0 %
Mãe	100 %	0 %
Controle	100 %	0 %

Fonte: Prontuário médico

Diagnóstico Definitivo

Imunodeficiência de Fagócitos: Doença Granulomatosa Crônica.

Conduta

Iniciou-se tratamento com a associação sulfametoxazol – trimetoprim (SMZ-TMP) profilático e a paciente recebeu vacinação anti-pneumocócica (Pneumo 23®)

Tabela 2 – Análise do sistema NADPH oxidase pela análise da produção do Ânion superóxido na paciente e em sua mãe.

	Células	Espontâneo	PMA
Paciente*	PMN [‡]	0,97	2,8
	MN [¶]	1,18	2,71
Mãe*	PMN	0,43	6,42
	MN	1,74	6,58
Controle	PMN	0,0	6,58
	MN	2,32	7,43

*Significância estatística; p<0,05

PMN Polimorfonucleares

¶ MN Mononucleares

Evolução

A paciente passou bem, sem intercorrências infecciosas. Em abril de 2003, suspendeu por conta própria a SMZ-TMP profilática. Três meses após iniciou febre e tosse seca, sem outros sintomas. Ao exame físico, tinha discreta taquipnéia com murmúrio presente e sem ruídos adventícios. A radiologia de tórax apresentou infiltrado difuso e à tomografia pulmonar: infiltrado intersticial micronodular associado a infiltrado em vidro fosco, difuso, em ambos os pulmões, sem adenomegalias. Submetida à broncoscopia foi diagnosticado quadro de bronquite enematosa leve. O lavado bronco-alveolar para pesquisa de BAAR foi negativa Assim como a cultura para fungos (não fez biópsia). Foi medicada com eritromicina, evoluindo de forma estável.

Discussão

Os fagócitos têm importância fundamental nos mecanismos de defesa contra patógenos microbianos, uma vez que possuem a capacidade inata de ingerir e destruir microorganismos¹.

A destruição dos patógenos é mediada por dois processos: 1) a ativação do sistema enzimático NADPH oxidase,

que permite a produção de metabólitos tóxicos de oxigênio, durante o fenômeno conhecido como explosão respiratória e 2) fusão dos grânulos intracelulares e liberação de seu conteúdo no fagossoma (vesícula que contém os microorganismos ingeridos)¹.



Figura 1 – Cicatrizes, dos abscessos, em região cervical.

A DGC é uma doença hereditária da atividade microbicida dos fagócitos, originada por disfunção do complexo enzimático nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH)⁶.

Têm-se identificado alterações genéticas responsáveis pela síntese deficiente de subunidades enzimáticas do sistema NADPH oxidase. Em 60 a 70% dos casos ocorre deficiência da subunidade gp91^{phox}, ligada ao cromossomo X. Em 30 a 40%, é herdada de forma autossômica recessiva, correspondendo à deficiência das subunidades p47^{phox}, e 10% a p22^{phox} e p67^{phox}.^{3,6}

O estabelecimento do diagnóstico específico da paciente foi realizado por meio do teste do NBT, bem como a medida da atividade do sistema NADPH oxidase por meio da produção do ânion superóxido – ambas realizadas no Serviço de Imunologia Pediátrica, chefiado pelo Prof. Dr. Antônio Condino Neto, da Universidade de Campinas (UNICAMP – SP).

O início da manifestação dos sintomas foi antes do primeiro ano de vida, o que condiz com a literatura pesquisada na qual, mais da metade dos casos da doença, os sintomas aparecem nesta faixa etária^{2,7}.

Winkelstein et al em estudo retrospectivo com 368 pacientes com DGC, observaram ter sido o diagnóstico da doença foi feito antes dos cinco anos de idade em 76% dos casos⁷.

Nossa paciente iniciou as manifestações clínicas com linfadenites evoluindo posteriormente com drenagem de abscessos em região cervical. Segundo Cardiele et al a linfadenopatia, principalmente cervical, muitas vezes acompanhada de drenagem espontânea dos gânglios, é o sinal mais característico e inicial da DGC^{10,11}.

Na DGC qualquer órgão pode ser afetado. As superfícies cutâneas e mucosas constituem barreiras naturais do organismo, normalmente colonizadas por bactérias e fungos. Estas e tecidos adjacentes são alvos primários de invasão microbiana, portanto, pneumonia, dermatite, enterite e abscessos são formas comuns de infecção; linfadenite e os abscessos hepáticos provavelmente são decorrência da drenagem regional da pele e mucosa gastrointestinal^{14,15,16}.

Abscessos e linfadenites supurativas estão presentes em mais de 50% dos pacientes⁷. Segundo Oleastro et al estes achados consistem nas primeiras manifestações clínicas correspondentes a um processo infeccioso⁶, o que foi claramente observado no presente caso clínico.

Os organismos causadores de abscessos diferem dependendo da localização do mesmo. No caso de abscessos subcutâneo, perianal ou hepático, a maioria dos pacientes tem no mínimo um episódio causado por *Staphylococcus*⁷. Esta bactéria, segundo a cultura de secreção purulenta do abscesso, da paciente, foi encontrada juntamente com *Proteus vulgaris*, demonstrando, mais uma vez, a correspondência do caso com a literatura.

Dentre outros achados, a hepatomegalia está presente em 75%, esplenomegalia em 45%, estomatites e úlceras orais em 35% dos casos⁶, dentre estes apenas aftas frequentes foram observadas na nossa paciente.

Dados laboratoriais evidenciam anemia em 75% dos casos⁶, achado também presente neste caso.

Além dos processos infecciosos em pacientes com DGC, vários processos inflamatórios e reumáticos têm sido relatados, como lesões obstrutivas do esôfago, tratos gastrointestinal e urinário^{19,20}, doenças inflamatórias ósseas^{21,22}, lupus eritematoso sistêmico e discóide^{23,24}, o que não foi observado durante a evolução clínica da paciente.

Sepsis ou meningite foram relatadas em 17% de 168 casos revistos, como evento terminal. A *Salmonella* foi o microorganismo mais frequente isolado, entretanto, *Burkholderia cepacia* (antes classificada como *Pseudomonas*) é agora reconhecida como outro agente importante de sepsis, geralmente como complicação de pneumonia²⁵.

Devido à sensibilidade aumentada a infecções, a paciente evoluiu com mais de um episódio de pneumonia uma vez que infecções pneumônicas ocorrem em 80% destes pacientes⁷.

Dentre os patógenos envolvidos nas infecções pneumônicas *S. aureus*, bacilos entéricos e *Aspergillus* estão entre os mais frequentes. O padrão de pneumonia pode ser lobar, bronquial ou generalizada e difusa, frequentemente acompanhada de linfadenopatia hilar. Tais informações condizem com as evidenciadas por nossa paciente pelo infiltrado intersticial difuso micronodular, sugerindo doença fúngica²⁵.

Cerca de 33% dos pacientes têm pneumonia por *Aspergillus*, sendo este microorganismo o responsável pela maioria dos processos infecciosos pulmonares e abscessos cerebrais²⁶, porém de fato, o agente etiológico das pneumonias relatadas, pela paciente, não pode ser identificado.

A infecção por *Aspergillus* é considerada a mais grave e de difícil resolução. Apesar da anfotericina B endovenosa ser a droga de eleição, para este microorganismo, a literatura vem relatando insucessos com a utilização desta droga^{6,9,12}. A única medida terapêutica utilizada é a administração contínua de sulfametoxazol-trimetoprim⁵, antibioticoterapia profilática também utilizada com sucesso no presente estudo. O itraconazol contínuo tem sido também recomendado.

Pacientes com DGC devem receber profilaxia diária com sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP). Esta abordagem é capaz de reduzir a incidência de infecções bacterianas sem aumentar a incidência de infecções fúngicas¹³.

Apesar de vários outros antibióticos terem sido empregados para o mesmo fim, a concentração seletiva de SMZ-TMP nos fagócitos, seu amplo espectro antimicrobiano, e a ausência de atividade contra a flora anaeróbica do trato gastrointestinal tornam este fármaco a primeira escolha para profilaxia na DGC¹³.

A profilaxia contra infecções fúngicas é mais problemática. Atualmente, recomenda-se o itraconazol na dose de 5-10 mg/kg por dia, mas ainda são necessários mais estudos

para definir o verdadeiro papel deste antifúngico na DGC¹³ é obrigatório.

Vários estudos multicêntricos mostraram que o IFN- γ é capaz de reduzir em até 67% a incidência de infecções graves em pacientes com DGC (especialmente crianças de tenra idade). Infelizmente, os mecanismos envolvidos nesta resposta ainda são obscuros. Alguns especialistas acreditam que o IFN- γ corrija parcialmente o defeito oxidativo em um subgrupo de monócitos¹⁸.

O transplante de medula, utilizando doadores HLA-compatíveis, pode curar a DGC, mas é uma opção controversa e ainda está associado a uma morbiletalidade significativa¹⁷.

De fato, o claro avanço no conhecimento da fisiopatogenia desta imunodeficiência, aliadas a descobertas no campo terapêutico, fez com que a expectativa de vida destes pacientes melhorassem nos últimos anos.

Na década de 70, estudos mostravam que 50% a 75% dos pacientes morriam antes dos setes anos de idade. Os tratamentos mais modernos reduziram muito, mais não eliminaram as mortes por complicações infecciosas, de modo que revisões mais recentes, mostram que a maioria dos óbitos por DGC ocorreu durante as duas primeiras décadas de vida, sendo a sobrevida de 50% aos vinte anos²⁷⁻²⁹.

No Estado do Pará, até a presente data, não existe qualquer centro de referência para tratamento de crianças com imunodeficiências, como o relatado neste estudo. Concomitante ao fato, poucos são os profissionais médicos habilitados para o manejo clínico destes pacientes, o que dificulta o diagnóstico precoce e bem como abrevia a sobrevida destes.

Revisão da Literatura

Histórico

Em 1898, Metchnikoff sugeriu que "o elemento primário e essencial da inflamação típica consistia na reação do fagócito contra o agente invasor". Após estabelecer as funções dos fagócitos na defesa, observou que os defeitos de fagócitos predispõem o hospedeiro a maior número e gravidade das infecções^{1,2}.

Pacientes com número reduzido ou com defeitos funcionais dos fagócitos têm infecções fatais ou de repetição, assim como cicatrização anormal. Podem ainda ocorrer abscessos cutâneos de repetição, periodontite, paroníquia, pneumonite, osteomielite e, ocasionalmente, septicemia^{1,2}.

Os polimorfonucleares neutrófilos (PMN) formam parte dos componentes inespecíficos do sistema imunológico. Estas células estão envolvidas em diferentes funções da resposta imunológica, servindo também como elementos amplificadores, que em associação com o sistema complemento se encarregam de eliminar o antígeno, e como elementos moduladores do sistema imunológico^{3,6,22}.

Kostmann relatou o primeiro caso de defeito primário dos fagócitos, no caso a granulocitopenia congênita de herança autossômica recessiva. Estes pacientes também denominados de portadores de agranulocitose infantil, desenvolvem infecções bacterianas graves, crônicas e eventualmente fatais, precocemente na vida³.

Posteriormente, o primeiro defeito qualitativo de fagócitos identificado foi a DGC da infância, descrita por Brigdes et al que acometia crianças do sexo masculino com pneumonia, linfadenite e abscessos localizados em diferentes áreas, sendo denominada, na época, como "granulomatose fatal da infância", posto que 75% dos pacientes morriam antes dos sete anos de idade^{4,13}.

Holmes et al demonstraram o erro inato da função fagocítica, caracterizada pelo englobamento do agente, no entanto sem a completa destruição do mesmo⁶.

Epidemiologia

A frequência desta enfermidade é variável desde 1/1.000.000 a 1/160.000 indivíduos¹¹. Segundo Leusen et al a incidência de DGC, sem preferência étnica, é estimada em aproximadamente 1 entre 250.000 indivíduos¹⁰.

Na América Latina, até o ano de 1999, fora relatados 85 casos de DGC, provenientes principalmente do Brasil (36 casos), Chile (13 casos), Argentina (onze casos), México (dez casos), Costa Rica (sete casos), Colômbia (cinco casos) e Paraguai (três casos)¹².

Segundo o Registro Latino Americano de Imunodeficiências Primárias, os defeitos de fagócitos representam 9% de 1428 casos notificados. Em estudo mais recente (LAGID – 2004) este índice subiu para 15%. Quando levado em consideração apenas o número de casos de DGC a percentagem é 4,2%¹².

No Brasil, a DGC é responsável por 7,4% das imunodeficiências primárias (1998)¹².

Fisiopatogenia

É uma imunodeficiência primária, clinicamente caracterizada pela presença de infecções fúngicas e bacterianas, de difícil manejo e pela formação de granulomas constituídos por células gigantes e macrófagos repletos de lipídios, que predominam nos nódulos linfóides, tecidos subcutâneos, pulmão, fígado e ossos. Associa-se também a manifestações gastrintestinais, que incluem diarreia, abscessos e obstrução intestinal causado pelos granulomas²².

Em indivíduos normais, os neutrófilos circulantes, após fagocitarem os microorganismos, produzem derivados do oxigênio tais como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH^\cdot). Estes derivados são potentes oxidantes, responsáveis pela morte intracelular das bactérias. Nos indivíduos com DGC, os compostos oxigenados não são produzidos adequadamente, dando oportunidade à multiplicação bacteriana no interior do fagócito, onde ela está protegida inclusive da ação de vários antibióticos^{14,22,23}.

Na DGC os agentes bacterianos catalase-negativos, isto é, produtores de H_2O_2 como pneumococos, estreptococos em geral e *H. Influenzae* acabam por suprir a falta do peróxido de hidrogênio no processo de destruição bacteriana, e assim são mortos pelos fagócitos, como nos indivíduos normais. Portanto, estas são pouco importantes na gênese de infecções nos pacientes com DGC²⁴.

Os microorganismos catalase-positivos, isto é, não produtores de H_2O_2 como *S. aureus*, bactérias gram-negativas e *Aspergillus*, são preservados no interior dos neutrófilos, e portanto, são frequentemente causadores de infecções graves nestes pacientes^{14,25}, uma vez que esta enzima contribui para destruir o peróxido de hidrogênio, produzido pela própria bactéria, que em condições normais se encarrega de auto destruí-la¹⁶.

Staphylococcus aureus (30% – 50%), *Aspergillus sp.* (10% – 20%), *Escherichia coli* (5% – 10%), *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Pseudomonas cepacia* e *aeruginosa* e *Serratia marcescens* estão, na ordem de frequência, entre os germes mais frequentes envolvidos nas infecções que acompanham o quadro desta imunodeficiência de fagócitos¹⁵.

Tem-se relatado que estes pacientes podem apresentar algumas alterações sutis da resposta imune específica, tais como diminuição do número de linfócitos T CD4⁺/CD29⁺ e CD8⁺/CD11b⁺, talvez devidas ao fato do sistema NADPH oxidase estar envolvido no processamento antigênico¹⁷.

Sistema NADPH Oxidase

Os fagócitos, tais como macrófagos, granulócitos e eosinófilos, contêm uma NADPH oxidase associada à membrana, que produz superóxido e outros reativos interme-

diários do oxigênio, responsáveis por atividade microbicida, tumoricida e inflamatória^{10,13,14}.

Defeitos na atividade NADPH oxidase ligados à DGC levam a infecções graves, potencialmente letais, que demonstram a importância primária e a relevância clínica dos reativos intermediários do oxigênio. Entretanto, a geração de reativos intermediários do oxigênio pelos fagócitos é também motivo de dano tissular em condições adversas, como infecções, lesão isquêmica, artrites, doenças inflamatórias crônicas ou auto-imunes e podem também contribuir para indução de mutações e carcinogênese^{25,26}.

O complexo NADPH oxidase está constituído por componentes protéicos distribuídos na membrana e no citosol celular.

Componente protéico de membrana do complexo NADPH oxidase

O complexo enzimático responsável pela geração de superóxido forma um pequeno sistema de transporte de elétrons transmembranoso que resulta na oxidação do NADPH na superfície citoplasmática a custa da redução do oxigênio e consequente geração de superóxido, na superfície externa da membrana, a qual de transforma na superfície interna do fagolisossoma, durante a fagocitose¹⁵.

O doador terminal de elétrons ao oxigênio é um flavocitocromo b (citocromo b₅₅₈) de baixo potencial, localizado primariamente na membrana plasmática, sendo encontrado nos grânulos secundários e vesículas secretoras. O flavocitocromo b fagocítico é composto por uma glicoproteína de 91 Kda denominada gp91^{phox} (glicoproteína, 91KDa, phagocyte oxidase) e um polipeptídeo não glicosilado de 22Kda, denominado p22^{phox}.¹⁵

Os genes para a gp91^{phox} e p22^{phox} podem sofrer mutações, responsáveis respectivamente pela forma ligada ao sexo e uma das formas autossômicas recessivas da DGC. As subunidades do flavocitocromo b fagocítico, foram as primeiras do sistema NADPH oxidase a serem identificadas e seus genes clonados¹⁶.

As formas ligadas ao cromossomo X são mais frequentes e se caracterizam por mutações em gp91^{phox}, já as formas autossômicas se distinguem por mutações em qualquer uma das proteínas do complexo (p47^{phox}, p67^{phox}, p22^{phox})¹⁶, vistas a seguir.

Componente protéico citosólico do sistema NADPH oxidase

A ativação do sistema NADPH oxidase requer a modificação química e translocação de subunidades do citosol para o complexo oxidase na membrana celular. Dois destes polipeptídeos, 47kDa e 67 kDa (p47^{phox} e p67^{phox}) foram identificados e seus genes clonados.

Defeitos em um destes dois componentes citosólicos respondem pela maioria dos casos de DGC autossômica recessiva. Nas etapas iniciais de ativação, a p47^{phox} sofre fosforilação em nove resíduos de serina. Duas proteínas G de baixo peso molecular se integram ao sistema NADPH oxidase fagocítico: a proteína rac2 se transloca com os componentes citosólicos; e a rap1 se associa ao componente p22^{phox} na membrana. Estas proteínas contribuem para estabilização do complexo enzimático e regulam sua atividade biológica^{10,15}.

A interação dos componentes citosólicos com os membranosos faz com que haja o transporte de elétrons até o receptor final: O₂ molecular. Desta maneira se produz a ânion superóxido (O₂⁻). Esta molécula de oxigênio, com um elétron extra, é liberada para fora da célula ou para o interior do fagossoma, que contem o microorganismo ingerido, e subsequentemente convertido em H₂O₂, ácido hipocloroso e outros produtos com atividade microbicida^{15,25}.

A ativação do complexo NADPH oxidase é regulada em vários níveis, como os receptores de membrana plasmática,

que respondem a estímulos gerados por peptídeos provenientes de bactérias, C5a, interleucina 8, fator ativador de plaquetas, entre outros; assim como é regulada por receptores associados a proteínas que mediam a ativação do metabolismo dos fosfolípidos, por ativação da fosfolipase A^{15,17}.

Heranças Genéticas

A herança ligada ao cromossomo X é a mais freqüente, correspondendo a 70% dos casos e está associado a modificações na glicoproteína de 91 kD do citocromo b558¹⁶.

As mutações do gene CYBB ocorrem na maioria dos casos. Estas mutações são muito heterogêneas, tendo-se identificado ao redor de 220 mutações resultantes na forma ligada ao X da DGC¹⁸.

Existem três formas fenotípicas das mutações do gene CYBB: X91⁰, X91⁺, X91⁻. A mutação X91⁰ se caracteriza por uma ausência total da proteína, assim como da atividade oxidase. Ocasionalmente se encontram mutações que cursam com a perda parcial da expressão da proteína, estas são denominadas DGC X91⁻¹⁸.

Finalmente existem poucas mutações em que a expressão de gp 91^{phox} é normal com uma ausência virtual da atividade oxidase, sendo denominado de DGC X91⁺¹⁸.

Em algumas formas de DGC os pacientes conservam certa atividade do complexo NADPH oxidase, devido a presença de um grupo de neutrófilos e monócitos (entre 6% a 12%) com capacidade de produzir superóxido similar a de um controle normal. Isto se deve provavelmente a presença de sub-populações diferentes de células fagocíticas, sendo uma delas competente para produzir superóxido e contribuir para manter a capacidade fagocítica residual destes pacientes¹⁹.

Em 1987 descobriu-se um tipo de DGC de herança autossômica recessiva, cujo defeito principal estava nos componentes citosólicos do sistema NADPH oxidase, aqui representados pelas proteínas p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}. As mutações de p47^{phox} são conhecidas como a forma autossômica recessiva mais comum de DGC, representando em torno de 5% dos casos. As mutações de p67^{phox} foram reportadas pela primeira vez em 1993²⁰.

Segundo Gomes et al mutações no gene NCF resultam na forma autossômica recessiva da doença granulomatosa crônica. Além destas mutações, descreveram-se ainda duas novas substituições e polimorfismo, neste gene³³.

Mutações no gene p47-phox (NCF1) estão presentes em aproximadamente 30 % dos pacientes com DGC, sendo que este grupo apresenta melhor prognóstico quando comparado aos pacientes portadores da forma ligada ao X³⁵.

Quadro Clínico

Caracteriza-se como imunodeficiência grave e rara, de manifestação precoce, na qual os quadros infecciosos por bactérias como *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos e fungos como *Aspergillus*, *Cândida* e *Nocardia*, ocorrem predominantemente em locais considerados como barreiras naturais do organismo^{22,24}.

Desta forma o paciente apresenta infecções respiratórias, cutâneas e intestinais graves e recidivantes. Outros órgãos freqüentemente envolvidos são os linfonodos, fígado, ossos, sistema nervoso central e pâncreas²².

Pacientes com DGC têm resposta inflamatória anormal devido à presença dos microorganismos nos vacúolos endocíticos dos fagossomas que levam a formação de granulomas, os quais podem obstruir estruturas vitais como os tratos digestivo e genito-urinário²².

A linfadenopatia, principalmente cervical, muitas vezes acompanhada de drenagem espontânea dos gânglios, é o sinal mais característico e inicial da doença. Além deste

sinal, os pacientes apresentam pneumonites, com padrão lobar, bronquial ou generalizada e difusa, geralmente acompanhada de linfadenopatia hilar, muitas vezes evoluindo para cronicidade. Dermatite seborréica crônica, principalmente ao redor dos olhos, orelhas e narinas e que se infectam com facilidade, também são relatados^{14,24,25}.

Outros aspectos muito freqüentes da doença são: esplenomegalia, osteomielite, diarreia crônica, sepsis, abscesso perianal e conjuntivite.

A orofaringe e trato gastrointestinal são sítios freqüentes de complicações. A estomatite ulcerativa e gengivite podem ser crônicas e a esofagite evoluir para estreitamentos e regurgitação. O envolvimento do trato gastrointestinal inferior pode levar a estenose de piloro, gastroenterite eosinofílica, discinesia, enterite crônica ou peritonite. Os sinais e sintomas mais freqüentes são vômitos persistentes, diarreia, mal-absorção ou franca obstrução³⁰.

Abscessos retais, perianais e fistulas são comuns e persistente. Abscessos hepáticos podem ocorrer, geralmente por *S. Aureus*, e pode ser necessária a intervenção cirúrgica, sendo que sua presença em crianças sugere o diagnóstico de DGC^{29,30}.

Diagnóstico

Existem duas formas de herança genética da DGC: uma ligada ao cromossomo X e outra autossômica recessiva. Nas formas associadas a defeitos no cromossomo X, a média de idade em que é feito o diagnóstico se dá ao redor dos 4,5 anos; nas formas autossômicas recessivas, este é feito, em média, aos 17,2 anos¹¹.

O diagnóstico de DGC se baseia na demonstração das características clínicas próprias da enfermidade e da ausência ou diminuição da atividade oxidativa dos neutrófilos. Existem muitos métodos disponíveis para este propósito, entre eles o teste de redução do NBT e métodos que usam a citometria de fluxo para determinar a produção de H₂O₂¹².

O teste do NBT é o método mais simples e econômico para o diagnóstico de DGC. A positividade ocorre quando o corante NBT, amarelo e solúvel é reduzido pelo superóxido, transformando-se em partículas azuis e insolúveis, considerando-o normal.

A padronização do ensaio deve ser feita, de maneira que 100% dos neutrófilos normais reduzam o NBT, permitindo a identificação segura de portadoras sãs do gene da DGC ligada ao sexo, bem como de pacientes com formas variantes de DGC (X91⁺ ou X91⁻).

Nestes dois últimos casos, os fagócitos mostram coloração heterogênea e tênue. Portanto ao interpretar este teste devemos levar em conta a proporção de células positivas e a intensidade da redução do NBT no seu interior²⁶.

Outros testes mais específicos, como a Reação da Cadeia em Polimerase via Transcriptase (RT-PCR)³¹, são capazes de detectar a expressão gênica de componentes citosólicos (gp 65^{phox}, gp47^{phox}) e de membrana (gp 91^{phox}, gp22^{phox}) do complexo NADPH oxidase²⁷.

Medidas quantitativas da atividade NADPH oxidase como a liberação de superóxido, quimiluminescência, consumo de oxigênio ou produção de peróxido de hidrogênio, também podem ser avaliados²⁶.

O diagnóstico pré-natal pode ser feito aplicando o teste do NBT a leucócitos isolados de amostras de sangue fetal, obtidas por punção percutânea umbilical ou de vasos placentários. Este procedimento pode ser feito com segurança entre a 17^o e 19^o semana de gestação. A análise de DNA dos vilos coriônicos ou amniócitos permite a caracterização da DGC ligada ao sexo ou autossômica recessiva. Estes testes oferecem a vantagem do diagnóstico mais precoce

(10^o semana de gestação) e não requerem a coleta de sangue fetal^{26,28}.

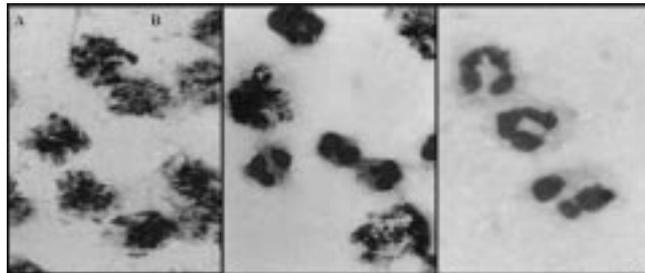


Figura 3 - Teste do Nitroblue tetrazolium: controle normal, mãe carreadora e paciente com DGC.

Fonte: <http://www.imunopatologia.org.br>

Tratamento

Os pilares do tratamento da DGC são: prevenção das infecções por meio de imunizações e remoção das fontes de patógenos; uso profilático de SMZ-TMP ou doxiciclina; uso profilático de INF γ recombinante; uso precoce e agressivo de antibióticos parenterais; drenagem cirúrgica ou ressecção de focos infecciosos persistentes²⁷.

São várias as medidas de prevenção às infecções, todos devem receber as imunizações de rotina (incluídas as vacinas de vírus vivos atenuados), bem como a vacina anual contra influenza. Vacinas contendo bactérias vivas atenuadas são contra-indicadas, como por exemplo a BCG.

Ferimentos acidentais da pele devem ser imediatamente lavados com água, sabão e peróxido de hidrogênio. O risco de abscessos peri-retais pode ser diminuído por meio de cuidadosa higiene, dieta rica em fibras e banho de assento em água morna com sabão^{8,10,27}.

Em relação às infecções pulmonares, devem ser evitados o fumo e fontes de esporos de *Aspergillus* ou outros fungos como umidificadores do ar ambiente, plantas intradomiciliares, focos de infiltrações e goteiras^{8,9}.

A profilaxia com SMZ-TMP (5mg/kg/dia, via oral em uma ou duas doses) reduz pela metade a incidência de infecções bacterianas em pacientes com DGC^{8,9}.

Os pacientes alérgicos a sulfa, devem usar dicloxacilina (25-50mg/kg/dia) ou rifampicina (10 - 20mg/kg/dia). Atualmente, para profilaxia das infecções fúngicas, é recomendado atualmente. O INF γ humano recombinante está indicado na dose de 50mg/m² de superfície corporal, por via subcutânea, três vezes por semana. Ele reduz o risco de infecções graves em 70%, porém seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, agindo particularmente bem nas formas variantes e autossômicas recessivas de DGC²⁸.

Dentre as perspectivas de cura, o transplante de medula óssea, utilizando doadores HLA-compatíveis, pode curar a DGC, mas é uma opção controversa e ainda está associado a morbiletalidade significativa, sendo indicado em casos selecionados, durante a fase estável e livre das infecções da doença.¹¹

Granzotto et al utilizando a amantadina em dois pacientes com DGC, observaram modificações no pH do fagossoma e presença de atividade microbicida nos neutrófilos destes indivíduos, além do não desenvolvimento de novas infecções desde o início da administração da droga, sugerindo o estudo desta em larga escala em pacientes com DGC³⁶.

No que pese a dificuldade imposta pela heterogeneidade das mutações que levam ao fenótipo de DGC, seu progra-

ma de terapia gênica evoluiu dramaticamente e poderá ser aplicado clinicamente na próxima década²⁷.

Considerações Finais

A DGC é uma importante enfermidade que deve ser lembrada no diagnóstico diferencial das imunodeficiências primárias, principalmente em crianças com menos de um ano de idade, período em que há geralmente o início dos primeiros sintomas.

Referências

1. Condino Neto A, Grumach AS. Distúrbios dos fagócitos. In: Grumach AS. *Alergia e Imunologia na infância e na adolescência*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p.475-96.
2. Grumach AS, Pires RB, Araújo MI. Chronic Granulomatous disease of childhood: Differential diagnosis and prognosis. *Rev Paul Med* 1993; 111: 472-76.
3. Kostman R. Infantile genetic agranulocytopenia: new recessive lethal disease in man. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45: 1-78.
4. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *Am J Dis Child* 1959; 97: 387-408.
5. Florez AP, Lopez JA, Redher J, Sampaio MMS, Carvalho BT. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 625-634.
6. Homes B, Quie PG, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. *J Clin Invest* 1967; 46: 1422-32.
7. Cornejo MI, Juan A, López Q, Navarro SY. Caracterización clínica - molecular, de la enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva causada por déficit de p47-phox. *Rev. méd. Chile* 2000; 128: 39-42.
8. Clark RA, Malech HL, Gallin JJ. Genetic variants of chronic granulomatous disease: Prevalence of deficiencies of two cytosolic components of NADPH oxidase system. *N Engl J Med* 1989; 321: 647-52.
9. Montoya CJ, Ayala A. Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X: 4 casos familiares fatales. *Rev. Asoc. Colomb. Alerg. Inmunol.* 1999; 8:59-61.
10. Leusen J, Verhoeven A, Roos D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: intrigues in the phox family. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 461-76.
11. Ahlin A, Boer M, Roos D, Leusen J, Sundin U. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1386-94.
12. Zelazko M, Carneiro M, Cornejo M, Garcia D, Porras O. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol.* 1998; 18: 161-6.
13. Oleastro M, Galiccho M, Roy A. Enfermedad granulomatosa crónica: cómo reconocerla? *Arch Argent. Pediatr.* 2001; 99:498-502.
14. Cardiere JMA, Nakaie CMA, Rozov T. Doença Granulomatosa Crônica da Infância: Relato de um caso. *Pediatr S Paulo* 1985; 7: 217-221.
15. Salmen S, Berrueta L, Borges L, Hernandez M. El complejo NADPH Oxidasa en la enfermedad granulomatosa crónica: Descripción preliminar de un foco en Mérida-Venezuela.
16. Curnutte JT. Chronic granulomatous disease: The solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: 2-15.
17. Hasui M, Hattori K, Taniuchi S, Kohdera U. Decreased CD4 CD29 (memory T) cells in patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 983-85.
18. Roos D, Boer M, Weening RS, Nemet K. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 1996; 87: 1663-81.
19. Woodman RC, Newburger PE, Cohen MS. A new X-linked variant of chronic granulomatous disease characterized by the existence of a normal clone of respiratory burst-competent phagocytic cells. *Blood* 1995; 85: 231-41.
20. Kenney RT, Malech HL, Epstein ND, Roberts RL. Characterization of the p67-phox gene: genomic organization and restriction fragment length polymorphism analysis for prenatal diagnosis in chronic granulomatous disease. *Blood* 1993; 82: 3739-44.
21. Neto AC. Utilização terapêutica do interferon gama em doença granulomatosa crônica: Fundamentos, efeitos sobre a síntese de reativos intermediários do nitrogênio e outros possíveis mecanismos de ação. *Rev. bras. alerg. Immunopatol.* 1995; 18(3): 108-17.
22. Jacobs RF, Wilson CB. Activity of antibiotics in chronic granulomatous disease leukocytes. *Pediatr Res* 1983; 17: 916.
23. Karnovsky ML. Steps toward an understanding of chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 274.
24. Tauber AI, Borregaard N. Chronic granulomatous disease: a syndrome of phagocyte oxidase deficiencies. *Medicine* 1983; 62: 286.
25. Johnston RB. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin N Amer* 1977; 24:365.
26. Hill HR. Laboratory aspects of immune deficiency in children. *Ped Clin North Am* 1980; 27: 805-30.
27. Winkelman JA, Marino MC, Johnston J et al. Chronic Granulomatous Disease: Report on National Registry of 368 patients. *Medicine* 2000; 79:155-69.
28. Barese MDC, Copelli S. X linked chronic granulomatous disease. First report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 656-60.
29. Aliabadi H, Gonzalez PG. Urinary tract disorders in patients with chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 706-8.
30. Chiw TW, Fallow DC. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *J. Pediatr.* 1987; 67:349-52.
31. Florez PA, López JA et al. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37: 625-34.
32. Andrade P, Cardoso C. Espectro clínico e defeitos genético - moleculares de pacientes com doença granulomatosa http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xsl=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=. /cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&co mefro *Rev. bras. alerg. Immunopatol.* 2005; 28(1):3-8.
33. Gómez LA, Rugeles MT. Doença granulomatosa crônica da infância: novos polimorfismos no gene NCF2. *Rev. Ciências Méd* 2004; 13:137-146.
34. Cardine EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:5-9.
35. Andrade P; López JA. Doença granulomatosa crônica autossômica: relato de caso e análise genético-molecular de dois irmãos brasileiros. *J Pediatr* 2004; 80:425-8.
36. Granzotto M, Leone V, Lepore L, Zerial M. Amantadine in chronic granulomatous disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 22:147-51.

Correspondência:

Bruno Paes Barreto
Travessa Curuzú 2215/1201 Bairro Marco
66093-540 - Belém do Pará - PA