









Doença granulomatosa crónica no adulto: Evolução clínica e opções terapêuticas

Chronic granulomatous disease: Clinical evolution and therapeutic options

Data de receção / Received in: 28/11/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/02/2023

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (2): 103-107

Ana Rita Presa¹ , Cláudia Varandas^{2,3,4} , Leonor Esteves Caldeira³ , Ruben Duarte Ferreira^{2,4,5} ,
Tiago Marques⁶ , Sara P. Silva^{2,3,4,7} , José G. Marques^{2,4,8} , Susana L. Silva^{2,3,4,7} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

² Centro de Imunodeficiências Primárias, Centro Académico de Medicina, Lisboa, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

⁴ Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁵ Unidade de Imunoalergologia, Centro Hospitalar do Oeste, Caldas da Rainha, Portugal

⁶ Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

⁷ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁸ Serviço de Pediatria Médica, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Contribuição dos autores: Conceptualização, recolha e análise de dados, discussão dos resultados: Ana Rita Presa, Cláudia Varandas, Leonor Esteves Caldeira, Susana Lopes da Silva; Redação do manuscrito: Ana Rita Presa, Cláudia Varandas, Susana Lopes da Silva; Validação, supervisão e revisão do trabalho: Rúben Duarte Ferreira, Tiago Marques, Sara Silva, José Marques, Susana Lopes da Silva.

A doença granulomatosa crónica (DGC) é uma imunodeficiência primária caracterizada pela diminuição da produção de espécies reativas de oxigénio em células fagocitárias resultante de defeitos intrínsecos que afetam diversos componentes do complexo nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase. Os indivíduos afetados têm predisposição au-

mentada para infeções por bactérias e/ou fungos produtores de catalase e formação de granulomas em diferentes localizações (1).

Nos últimos anos assistimos a uma evolução relativamente à abordagem terapêutica do doente com DGC, para além da profilaxia antimicrobiana e do tratamento de complicações infecciosas e inflamatórias. Torna-se cada

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.06.113>

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2023.

Re-use permitted under CC BY 4.0. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

vez mais relevante, em todas as faixas etárias, avaliar individualmente a indicação/viabilidade de transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), uma opção terapêutica potencialmente curativa capaz de melhorar a qualidade de vida destes doentes (2).

Descrevemos neste trabalho a evolução clínica e a abordagem terapêutica realizada em quatro adultos com

diagnóstico de DGC, em seguimento num Centro de Imunodeficiências Primárias (Tabela 1).

Os 4 homens, com idade atual compreendida entre os 25 e os 43 anos, apresentam defeito na capacidade oxidativa dos neutrófilos confirmado pelo teste do nitroazul de tetrazólio (NBT) e/ou teste da di-hidro-rodamina (DHR). A análise genética permitiu a iden-

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos doentes com doença granulomatosa crónica

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Idade atual, anos	25	29	43	29
Idade da 1.ª manif. clínica, meses	15	1	1	1
Idade diagnóstico, anos	2	5	13	1,3
Gene afetado (subunidade NADPHoxidase)	NCF2 (p67 ^{phox})	CYBB (gp91 ^{phox})	CYBB (gp91 ^{phox})	CYBA (p22 ^{phox})
Modo de transmissão	AR	Ligado-X	Ligado-X	AR
História familiar	irmã DGC	Mãe com LES (portadora)	Mãe e irmã portadoras Irmã - SAF	irmão saudável
Autoimunidade	-	-	✓	-
Manifestações clínicas				
Infeciosas				
Abcessos	✓ (pele [7.], paravertebral [1.], perianal)	✓ (pele, perianal)	✓ (pele [3.], baço, fígado [7.]*, perianal com fistulização)	✓ (pele, fígado, perianal com fistulização)
Bacteriemia				
BCGite				✓
Colecistite				✓ [5.]*
Feo-hifomicose disseminada				✓ [9.]
Infeção trato urinário			✓ [3.]	
Linfadenites supurativas	✓ [2.]	✓ [7.]		✓
Osteomielite	✓ [6.]			
Piodermites				✓
Pneumonia	✓	✓ [8., 10.]	[7.]	
Queratoconjuntive			✓ [4.]	
Sépsis	✓		[5., 7.]	✓ [5.]

(continua)

tificação de mutações no gene *CYBB*, que codifica a subunidade gp91^{phox} da NADPH oxidase e responsável pela forma ligada ao X (DGC-X) em 2 doentes, e nos genes *NCF2* ou *CYBA* que codificam as subunidades p67^{phox} e p22^{phox}, respetivamente, associados a formas autossómicas recessivas da doença (DGC-AR) nos restantes.

Em 3 doentes, as manifestações clínicas iniciaram-se no primeiro mês de vida, com adenite por BCG, sépsis a *Staphylococcus aureus* e doença inflamatória intestinal. O paciente 1 teve apresentação mais tardia, aos 15 meses, com linfadenite retroauricular por *Enterobacter cloacae*. Embora com manifestações relativamente precoces, o diagnóstico ocorreu entre os 16 meses e os 13 anos,

(continuação)

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Manifestações clínicas				
Não infecciosas				
Acne noduloquística			✓	✓
Artrite			✓	
Colite		✓	✓	✓
Esofagite				✓
Gastrite		✓	✓	✓
Gengivite		✓		
Granulomas	✓ (face, fígado, baço)			✓ (pulmão, axila, supraclavicular, cólon, retroperitoneu)
Paniculite			✓	
Agentes microbianos identificados				
Bactérias				
1. <i>Actinomyces sp.</i>	✓			
2. <i>Enterobacter cloacae</i>	✓			
3. <i>Escherichia coli</i>			✓	
4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			✓	
5. <i>Salmonella sp</i>			✓	✓
6. <i>Serratia marcescens</i>	✓			
7. <i>Staphylococcus aureus</i>	✓	✓	✓	
Fungos				
8. <i>Aspergillus fumigatus</i>		✓		
9. <i>Pheoacremonium parasiticum</i>				✓
10. <i>Pneumocystis jirovecii</i>		✓		

Legenda: AR – autossómico recessivo; SAF – síndrome antifosfolípida; * hepatectomia parcial; ** colecistectomia total

traduzindo-se num atraso de diagnóstico médio de 5,5 anos. Para este atraso deverá ter contribuído o facto de a DGC ser uma entidade muito menos reconhecida na comunidade médica à data de diagnóstico do doente 3, atualmente com 43 anos, mesmo apresentando manifestações clínicas muito típicas da doença.

Após o diagnóstico, todos os doentes iniciaram profilaxia com trimetropim-sulfametoxazol (TMP/SMX) e itraconazol, ainda que em 2 o início da profilaxia antifúngica tenha ocorrido mais tardiamente. Referir, também, que 2 doentes iniciaram, adicionalmente, profilaxia com Interferão β (IFN- β).

Apenas o doente 2, com DGC-X, foi submetido a TPH aos 9 anos de idade, a irmã a dadora. Quatro meses antes, o doente havia desenvolvido uma pneumonia grave por *Aspergillus fumigatus* e *Pneumocystis jiroveci*, com internamento em unidade de cuidados intensivos. Aproximadamente 12 meses após o procedimento houve perda do enxerto, justificando novo transplante, realizado menos de um ano depois, com dador de painel. Ambos os procedimentos foram realizados no centro onde o doente mantém seguimento desde o diagnóstico. Apesar do sucesso imediato, evoluiu posteriormente com doença de enxerto versus hospedeiro crónica cutânea, pulmonar e gastrointestinal. Após 20 anos de seguimento, o doente mantém-se sem intercorrências infecciosas, mesmo sem profilaxias.

Os doentes 1 e 4 mantiveram-se sem intercorrências infecciosas graves durante a adolescência, mantendo os esquemas profiláticos. Nos últimos 5 anos, o doente 1 tem apresentado infeções graves, nomeadamente, abscesso paravertebral por *Actinomyces* sp., abscesso do punho complicado com osteomielite por *Serratia marcescens* e, mais recentemente, pneumonia necrotizante por *Aspergillus* sp. complicada de fístula broncopleural e empiema de grande volume. O doente 4 teve nos últimos anos internamentos por descompensação de colite granulomatosa, tratada com corticoterapia oral e tópica (budesonido), e encontra-se desde há 18 meses sob terapêutica com voriconazol por feo-hifomicose disseminada por *Pheoacremonium parasiticum*.

O doente 3, atualmente com 43 anos, mantém-se sob tratamento profilático com TMP-SMX e itraconazol e sem infeções *major*, com exceção de episódio de quera-toconjuntivite por *Pseudomonas aeruginosa*. Contrastando com esta estabilidade clínica, observou-se neste doente agravamento progressivo de linfopenia CD4 e perfil de imunossenescência precoce (3).

Após tipagem HLA e pesquisa de dador para TPH, apenas foi identificado dador de elevada compatibilidade (10/10) para o doente 4, estando em curso avaliação clínica para decisão da viabilidade deste procedimento a curto prazo. Não foi identificado dador compatível para os doentes 1 e 3.

O aumento da suspeição relativamente ao diagnóstico de DGC tem facilitado a identificação mais precoce destes doentes, que associada à implementação sistemática de profilaxia com TMP-SMX e itraconazol contribuiu para a diminuição da morbilidade observada nestes doentes e aumento da sua esperança média de vida (1,2). Estima-se que atualmente cerca de 90% dos doentes atinjam a idade adulta, mesmo sem recurso a TPH (1,2). As complicações infecciosas, particularmente fúngicas, e inflamatórias, permanecem como principais causas de mortalidade e morbilidade. A estratégia terapêutica com intuito curativo, como o TPH, é hoje uma opção ponderada num número crescente de casos, mesmo em idade adulta (1,2). Embora com maior taxa de êxito em jovens, com menos complicações da doença (sobrevida a 3 anos 86,8% em crianças *versus* 76,4% em adultos) (2), as séries mais recentes de TPH em DGC reportam resultados cada vez melhores em adultos, mesmo naqueles com infeções recorrentes graves e complicações inflamatórias de difícil controlo (2). As recomendações internacionais para o TPH na DGC (4) indicam-no em doentes com infeções graves, evidência de disfunção de órgão progressiva (por exemplo, patologia restritiva pulmonar), ou ainda impossibilidade de acesso a cuidados de saúde diferenciados ou má adesão a terapêutica.

A terapia genética foi reportada internacionalmente por diferentes grupos num número muito limitado de doentes com DGC. Têm sido descritos avanços com

diferentes modalidades de terapia genética, nomeadamente recorrendo a lentivírus ou a edição genética, sendo estas opções terapêuticas promissoras como alternativas ao TPH, com intenção curativa (1,2).

As complicações da DGC, principalmente a nível pulmonar e gastrointestinal, parecem ser mais graves no adulto (2). Estudos recentes revelam que os adultos com DGC mantidos sob terapêutica profilática/conservadora apresentam maior frequência de complicações infecciosas e não infecciosas do que indivíduos submetidos a TPH na infância na sequência de diagnóstico de DGC (5). A presença destas complicações condiciona piores resultados de TPH, ao contrário da idade do doente, que não influencia negativamente o êxito desta estratégia (5).

À luz do conhecimento atual, é reconhecida a mais-valia da realização de TPH tão precoce quanto possível, como estratégia potencialmente curativa em doentes com diagnóstico de DGC e disponibilidade de dador de elevada compatibilidade. Relativamente aos adultos em seguimento com DGC sob terapêutica conservadora, a presente reflexão pretende motivar a análise individual dos riscos e benefícios associados à realização de TPH, mesmo nos doentes com bom controlo clínico sob terapêutica profilática.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Ana Rita Presa  0000-0002-9220-163X

Cláudia Varandas  0000-0002-8785-4097

Leonor Esteves Caldeira  0000-0003-2347-4658

Ruben Duarte Ferreira  0000-0001-5143-7649

Tiago Marques  0000-0003-2283-5423

Sara P. Silva  0000-0002-8838-5704

José G. Marques  0000-0001-7982-6697

Susana L. Silva  0000-0003-3943-1185

Autor correspondente:

Susana L. Silva

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035, Lisboa

E-mail: susanasilva@medicina.ulisboa.pt

REFERÊNCIAS

1. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(2):101-13. doi: 10.1007/s12016-020-08800-x.
2. Gennery AR. Progress in treating chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2021;192(2):251-64. doi: 10.1111/bjh.16939.
3. Albuquerque AS, Fernandes SM, Tendeiro R, Cheyner R, Lucas M, Silva SL, et al. Major CD4 T-cell depletion and immune senescence in a patient with chronic granulomatous disease. *Front Immunol*. 2017;8(MAY):4-11;8:543. doi: 10.3389/fimmu.2017.00543.
4. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Höning M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant* 2021 Sep;56(9):2052-2062. doi: 10.1038/s41409-021-01378-8.
5. Cheminant M, Fox T A, Alligon M, Bouaziz O, Neven B, Moshous D, et al. Allogeneic stem cell transplantation compared to conservative management in adults with inborn errors of immunity. *Blood* 2023 Jan 5;141(1):60-71. doi: 10.1182/blood.2022015482.