

Enfermedad granulomatosa crónica: a propósito de un caso

Chronic granulomatous disease: a case report

Diana Cristina Zuluaga ¹, Gloria Andrea Vargas ², Juan Carlos Wolff ³

1. Médica, residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga; profesora, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo; profesor, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria rara producida por un defecto en el metabolismo de oxidación de las células fagocíticas, que afecta la capacidad microbicida y da como resultado una tendencia a presentar infecciones recurrentes por hongos y bacterias en la piel y en las superficies epiteliales. Se presenta un caso clínico.

PALABRAS CLAVE: enfermedad granulomatosa crónica, infecciones recurrentes, metabolismo oxidativo.

Correspondencia:

Juan Carlos Wolff
Email: juanderma@gmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2010.

Aceptado: 20 de mayo de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Chronic granulomatous disease is a rare inherited disorder caused by a defect in oxidative metabolism of phagocytic cells, thus affecting the microbicidal capacity and results in a tendency to recurrent fungal and bacterial skin and epithelial surfaces. We present a case report.

KEYWORDS: Chronic granulomatous disease, recurring infections, oxidative metabolism.

Caso clínico

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 10 meses de edad, con historia clínica de infecciones recurrentes grave que habían comprometido piel y mucosas, vías urinarias, pulmón y sistema nervioso central, con secuelas importantes.

Fue remitido al Hospital Universitario San Vicente de Paúl por un síndrome febril asociado a abscesos en tórax y abdomen, sin mejoría con los antibióticos sistémicos. Posteriormente, desarrolló neumonía del lóbulo medio, endoftalmítis izquierda que requirió enucleación y absceso cerebral que requirió drenaje quirúrgico.

En el examen físico presentaba: 1) placas erosivas con costra hemática en el pabellón auricular derecho (FIGURA 1); 2) pápulas eritematosas infiltradas en la punta nasal y el primer dedo del pie, de 5 mm de diámetro (FIGURA 2); 3) placas con descamación e infil-

tradas, de aspecto purpúrico y con algunos puntos necróticos, en la espalda, y 4) nódulos subcutáneos en la pared abdominal, móviles y dolorosos.

En vista del carácter multiorgánico y grave de las infecciones y del compromiso cutáneo, se consideró el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica. En la prueba de explosión respiratoria de neutrófilos se reportó defectos graves en la activación del sistema de la oxidasa de la NADPH. En la biopsia de piel se observaron granulomas epiteliodes rodeados por una corona linfocitaria, dispersos en toda la dermis (figura 3), con histiocitos positivos para CD68; las coloraciones para micobacterias y hongos fueron negativas.

Con el diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica, se inició tratamiento con interferón α y profilaxis con antimicrobianos de amplio espectro, con una evolución tórpida hasta la fecha.



FIGURA 1. Placas erosivas con costra hemática en el pabellón auricular derecho.

Discusión

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria que ocurre en 1 de 200.000 a 250.000 nacidos vivos. Se caracteriza por una alteración en el metabolismo por oxidación de las células fagocíticas¹, producida por un defecto en uno de los cuatro genes que codifican para la oxidasa de la NADPH.

La forma más común de la enfermedad granulomatosa crónica es la ligada al cromosoma X, que se presenta en 75 % de todos los casos y es causada por una mutación en el gen *CYBB* que codifica para la gp91-phox. Los casos restantes de enfermedad granulomatosa crónica se heredan de forma autosómica recesiva y son causadas por defectos en los genes *CYA* (p22-phox), *NCF-1* (p47-phox)

y *NCF-2* (p67-phox). La enfermedad granulomatosa crónica por deficiencia de p67-phox es una forma rara de la enfermedad y se presenta en 6% de los pacientes².

Este defecto evita la producción del estallido respiratorio por las células fagocíticas, por lo cual los neutrófilos son incapaces de destruir los microorganismos². El microorganismo puede sobrevivir dentro del fagosoma, lo que conduce a una respuesta inflamatoria crónica y a la formación de granulomas. Esto se manifiesta con una tendencia a infecciones recurrentes por hongos o bacterias positivas para catalasas³, como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, y *Aspergillus* spp., que se presentan en las superficies epiteliales y en los órganos con gran número de células retículo-endoteliales.

En Estados Unidos, la mortalidad general en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se estima entre 2 y 5% por año; la principal causa de muerte es la neumonía o la sepsis debida a *Aspergillus* spp. o a *B. cepacia*².

El diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica se hace con la prueba de explosión respiratoria que demuestra la incapacidad de los fagocitos de producir un estallido respiratorio normal⁴.

Los hallazgos histopatológicos incluyen la presencia de inflamación granulomatosa e inflamación neutrofílica activa histológicamente, o hallazgos inespecíficos, la mayoría con cambios inflamatorios crónicos⁵.

Los hallazgos cutáneos incluyen la tendencia aumentada a las infecciones cutáneas, como infecciones recurrentes de las mucosas, impétigo, carbuncos, otitis externa y linfadenopatías supurativas⁶. Otras alteraciones en la piel descritas en la enfermedad granulomatosa crónica, pero menos comunes, incluyen lupus eritematoso discoide, estomatitis aftosa, fenómeno de Raynaud e infiltrado linfocítico de Jessner⁶.

Con respecto a las manifestaciones sistémicas, la neumonía es la infección más frecuente y *Aspergillus* spp. es el organismo aislado con mayor frecuencia⁴. La linfadenopatía está presente en casi todos los pacientes con enfer-



FIGURA 2. Pápulas eritematosas infiltradas en la punta nasal y el primer dedo del pie.

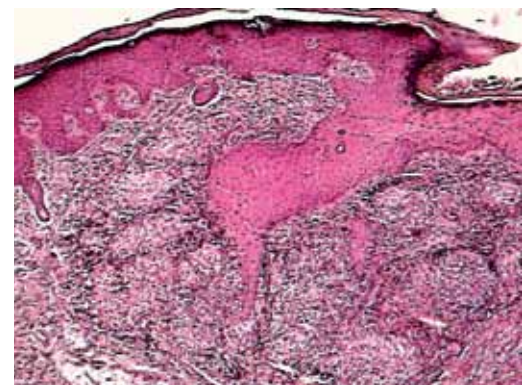


FIGURA 3. granulomas epitelioides rodeados por una corona linfocitaria, dispersos en toda la dermis (hematoxilina-eosina 10 X)

edad granulomatosa crónica. La adenitis supurativa es la segunda causa más común de infección y ocurre en casi 60% de los pacientes². El absceso hepático se presenta en 25 a 50% de los pacientes y, la osteomielitis, en 25%. *Serratia marcescens* es el patógeno más común, seguido de *Aspergillus* spp.².

El compromiso del sistema genitourinario es relativamente infrecuente y se presenta en 10 a 13 % de los casos². Las manifestaciones de la enfermedad granulomatosa crónica en el sistema nervioso central son raras y ocurren en 5% de los pacientes². Se han descrito encefalitis, absceso cerebral, meningitis y granulomatosis⁷. *Candida* spp. es el microorganismo más común causante de meningitis². La blefarconjuntivitis y la coriorretinitis son las principales manifestaciones en el ojo.

Hay dos pilares fundamentales del tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica: la profilaxis y el tratamiento de la infección aguda. El principal antibiótico utilizado para la profilaxis es el trimetoprim sulfametoxazol y el antifúngico más ampliamente utilizado es el itraconazol⁴. La incidencia de infecciones bacterianas y virales ha disminuido desde la introducción de agentes antibióticos y antifúngicos. Las infecciones agudas son tratadas agresivamente, y con frecuencia empíricamente, con antibióticos intravenosos y antifúngicos, pues el patógeno causante de la infección rara vez se aísla.

En años recientes, se ha utilizado el trasplante de células madre hematopoyéticas para curar la enfermedad granulomatosa crónica.

Conclusión

Se presenta el caso de un niño de 10 meses de edad con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica, cuyas características clínicas, hallazgos histopatológicos

e inmunológicos eran representativos de esta entidad. Recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro para cubrir Gram positivos y Gram negativos, profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol y con itraconazol, y administración continua de interferón α a dosis de 50 μg por m^2 de superficie corporal, tres veces por semana, con evolución tórpida hasta la fecha.

Referencias

1. Babior BM, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease –pieces of a cellular and molecular puzzle. *Blood Rev.* 1987;1:215-8.
2. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin J, *et al.* Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:155-69.
3. Clark RA, Malech HL, Gallin JI, Nuno H, Volpp BD, Pearson DW, *et al.* Genetic variants of chronic granulomatous disease: Prevalence of deficiencies of two cytosolic components of the NADPH oxidase system. *N Engl J Med.* 1989;321:647-52.
4. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, *et al.* Special article: Chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: A comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:211-8.
5. Levine S, Smith VV, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology.* 2005;47:508-16.
6. Chowdhury MM, Anstey A, Matthews CN. The dermatosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:190-4.
7. Alsultan A, Williams MS, Lubner S, Goldman FD. Chronic granulomatous disease presenting with disseminated intracranial aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 ;47:107-10.