

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

Esta brochura é para ser usada pelos pacientes e pelas suas famílias e não deve substituir o aconselhamento de um imunologista clínico.

Doença Granulomatosa Crônica



Também disponível:

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

SÍNDROME DE HIPER-IgM

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it



DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

A Doença Granulomatosa Crónica (DGC) é uma doença geneticamente determinada (hereditária), caracterizada por uma incapacidade das células fagocitárias (também denominadas de fagócitos) em produzir peróxido de hidrogénio e outros oxidantes necessários para eliminar certos microrganismos.

DEFINIÇÃO

A Doença Granulomatosa Crónica (DGC) é uma doença geneticamente determinada (hereditária), caracterizada por uma incapacidade das células fagocitárias (também denominadas fagócitos) em produzir peróxido de hidrogénio e outros oxidantes necessários para eliminar certos microrganismos. Como resultado deste defeito das células fagocitárias na eliminação de microrganismos, os doentes com DGC estão mais susceptíveis a infecções causadas por certas bactérias e fungos. Esta doença está também associada a uma acumulação excessiva de células imunes em agregados, denominados “granulomas” (daí o nome da doença) nos locais de infecção ou de inflamação.

O termo fagócito (do grego, phagein, “comer”) é um termo genérico usado para descrever qualquer glóbulo branco do organismo capaz de envolver e ingerir microrganismos em pequenas vesículas de membrana celular. Estas vesículas (também denominadas fagossomas) estão preenchidas com enzimas digestivas e outras substâncias antimicrobianas. Em geral, existem dois tipos principais de células fagocitárias no sangue: os neutrófilos e os monócitos. Os neutrófilos (também denominados granulócitos ou leucócitos polimorfonucleares [PMNs]) constituem 50-70% de todos os glóbulos brancos em circulação e são os primeiros a responder às infecções bacterianas ou fúngicas. Os neutrófilos têm um tempo de vida curto, permanecendo nos tecidos somente cerca de três dias após terem eliminado os microrganismos. Os monócitos são o outro tipo de

fagócitos, constituindo cerca de 1-5% dos glóbulos brancos em circulação. Os monócitos, que entram nos tecidos, têm um tempo de vida longo, e transformam-se lentamente em células denominadas macrófagos ou células dendríticas, que ajudam a combater as infecções.

Os fagócitos são muito parecidos com a ameba na medida em que podem, facilmente, mudar de forma e arrastar-se para fora dos vasos sanguíneos e entrar nos tecidos, comprimindo-se facilmente entre as outras células. Eles detectam a presença de bactérias ou fungos patogénicos que causam infecção nos tecidos, dirigindo-se rapidamente, para o local da infecção. Quando os fagócitos chegam ao local da infecção, aproximam-se do microorganismo e tentam-no ingerir e manter dentro de uma parte da membrana

que forma, dentro da célula, uma espécie de bolha ou vesícula de membrana denominada fagossoma. Depois, a célula descarrega, no fagossoma, enzimas digestivas e outras substâncias antimicrobianas. A célula também produz peróxido de hidrogénio e outros oxidantes tóxicos que são libertados directamente no fagossoma. O peróxido de hidrogénio actua, juntamente com outras substâncias, na eliminação e digestão de microorganismos.

Apesar dos fagócitos dos doentes com DGC poderem migrar para os locais de infecção, ingerir microorganismos causadores de infecções e até mesmo descarregar enzimas digestivas e outras substâncias antimicrobianas no fagossoma, não possuem o mecanismo enzimático para produzir peróxido de hidrogénio e outros oxidantes. Assim, os fagócitos dos doentes com DGC podem ser uma defesa contra alguns tipos de infecções, mas não contra aquelas que exigem, em particular, o peróxido de hidrogénio para o controlo da mesma. Assim, o seu defeito na defesa contra as infecções limita-se, somente, a determinadas bactérias e fungos. Os doentes com DGC têm uma imunidade normal em relação à maioria dos vírus e a alguns tipos de bactérias e fungos. É por isso que os doentes com DGC não são sempre infectados. Em vez disso, podem estar meses ou anos sem infecções



e depois terem episódios de infecções graves que põem em risco as suas vidas e que são causadas por microorganismos que exigem, em particular, o peróxido de hidrogénio para serem controlados. Os doentes com DGC produzem anticorpos em quantidade e qualidade normais e assim, ao contrário dos doentes com defeitos congénitos na função dos linfócitos, os doentes com DGC não são, particularmente, susceptíveis aos vírus.

Em resumo, as células fagocitárias dos doentes com DGC não conseguem produzir peróxido de hidrogénio, mas por outro lado mantêm muitos outros tipos de actividades antimicrobianas. Isto faz com que os doentes com DGC estejam susceptíveis apenas a infecções provocadas por um subgrupo especial de bactérias e fungos. A produção de anticorpos é normal, bem como a função das células T e o sistema de complemento, ou seja, grande parte do seu sistema imunitário é normal.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As crianças com a Doença Granulomatosa Crónica (DGC) são, geralmente, saudáveis ao nascimento. Depois, nos primeiros meses de vida, podem desenvolver infecções bacterianas ou fúngicas recorrentes. A apresentação mais comum da DGC na infância é uma infecção cutânea ou óssea causada pela bactéria *Serratia marcescens*. Com efeito, qualquer bebé com uma infecção grave nos tecidos moles ou nos ossos, devida a este organismo em particular, é geralmente sujeita a exames para diagnosticar a DGC. Da mesma forma, se um bebé desenvolver uma infecção devida a um fungo raro, chamado *Aspergillus*, deverá realizar exames para diagnosticar a DGC.

As infecções na DGC podem afectar qualquer sistema de órgãos ou tecidos, mas os locais mais comuns de infecção são a pele, os pulmões, os gânglios linfáticos, o fígado, os ossos e, ocasionalmente, o cérebro. As lesões infectadas poderão apresentar uma drenagem prolongada, cicatrização demorada e formação de cicatrizes residuais. A infecção de um gânglio linfático é um problema comum na DGC, muitas vezes exigindo quer a drenagem do gânglio linfático, quer, em muitos casos, a remoção cirúrgica

do gânglio linfático afectado, para se obter a cura da infecção.

A pneumonia é um problema recorrente e comum nos doentes com a DGC. Quase 50% das pneumonias em doentes com a DGC são causadas por fungos, em particular o *Aspergillus*. Outros organismos, como a *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* e *Nocardia*, podem com frequência causar pneumonia. As pneumonias fúngicas podem manifestar-se insidiosamente, causando inicialmente apenas uma sensação geral de cansaço, e só mais tarde tosse e dores torácicas. Surpreendentemente, muitas pneumonias fúngicas não causam febre nas fases iniciais da infecção. Ao contrário, as infecções bacterianas manifestam-se, geralmente, de forma aguda, com febre e tosse. A infecção por *Nocardia*, em particular, causa febre elevada e pode também provocar abscesso pulmonar com destruição de partes do tecido pulmonar. Uma vez que as pneumonias podem ser causadas por diversos organismos e ser importante detectar estas infecções precocemente e tratá-las de forma agressiva durante um longo período de tempo, torna-se fundamental procurar tratamento médico o mais cedo possível. Deve existir um limiar baixo para efectuar um raio X torácico ou mesmo uma tomografia computadorizada (TAC) torácica, seguido, se necessário, de outros procedimentos diagnósticos para se obter um diagnóstico específico. O tratamento requer, muitas vezes, mais do que um antibiótico, podendo exigir muitas semanas de terapêutica antibiótica.

Os abscessos hepáticos podem também ocorrer em doentes com DGC. Esta situação pode-se apresentar como mal estar geral, mas muitas vezes associa-se a dor abdómen moderada na área hepática. São necessários exames de imagiologia para o diagnóstico e a realização de biópsia para determinar o microorganismo responsável pelo abscesso. O *Estafilococo* está implicado em cerca de 90% dos abscessos hepáticos. Muitas vezes, os abscessos hepáticos não formam uma bolsa de pus com fácil drenagem, mas sim um nódulo duro ou granuloma e vários pequenos abscessos no fígado. A remoção cirúrgica desta massa sólida de infecção pode ser necessária,



para se obter a cura.

As osteomielites (infecções ósseas) afectam, frequentemente, os ossos pequenos das mãos e dos pés, mas também podem afectar a coluna vertebral, em particular nos casos que se propagam a partir de uma infecção nos pulmões, especialmente se provocada por fungos, como o *Aspergillus*.

Existem muitos novos antibióticos antibacterianos e antifúngicos potentes, activos na forma oral e que tratam as infecções da DGC. Por esta razão, têm-se verificado grandes melhorias nas taxas de sucesso da cura das infecções, sem lesões significativos nos órgãos infectados. Contudo, isto requer um diagnóstico atempado da infecção e a administração prolongada de antibióticos.

Algumas infecções poderão levar à formação de acumulações localizadas nos tecidos infectados. Em alguns casos, estes “inchaços” podem causar obstrução do tracto intestinal ou urinário. Frequentemente contêm grupos microscópicos de células, denominados “granulomas”. Com efeito, é a formação de granulomas que constitui a base para o nome da doença. Os granulomas podem-se formar sem uma aparente causa infecciosa e podem resultar no bloqueio súbito do sistema urinário das crianças. Cerca de 20% dos doentes com DGC desenvolvem algum tipo de doença inflamatória intestinal, como resultado da formação de granulomas e que, em alguns casos, não se distinguem da Doença de Crohn.

DIAGNÓSTICO

Uma vez que o tipo genético mais comum da DGC afecta somente os rapazes, isso pode fazer com que se assuma, erradamente, que a DGC não pode afectar as raparigas. Contudo, existem vários tipos genéticos da DGC e alguns afectam as raparigas. Na realidade, cerca de 15% do total de doentes com DGC são raparigas.

A DGC pode variar na sua gravidade e existe um certo grau de aleatoriedade

sobre quando um doente com DGC desenvolve uma infecção grave. Por esta razão, existem alguns doentes com DGC que só manifestam uma infecção, que alerte para a doença no final da adolescência ou mesmo na idade adulta. Apesar de ser mais comum a detecção, na primeira infância, de infecções que conduzam ao diagnóstico, surpreendentemente, a idade média de diagnóstico dos rapazes com DGC é de cerca de três anos e para as raparigas é de sete anos. É importante que os pediatras e especialistas em medicina interna, que tratam de adolescentes e jovens adultos, não coloquem completamente de parte a possibilidade de um diagnóstico de DGC num doente jovem adulto, que contraia pneumonia devido a um organismo raro, como o fungo *Aspergillus*. Qualquer doente, de qualquer idade, que apresente uma pneumonia por *Aspergillus*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia* ou *Estafilococo*, ou um abscesso hepático ou uma infecção óssea por *Serratia marcescens*, deve ser sujeito a exames para eliminar a possibilidade de DGC. Estas são as combinações comuns de microorganismos e locais de infecção que, geralmente, dão origem a exames para diagnosticar a DGC. Por outro lado, a presença isolada de uma infecção cutânea estafilocócica ocasional não é, em particular, um sinal especial da DGC, nem o são as otites médias recorrentes, apesar dos doentes com DGC poderem também sofrer destes problemas.

O exame mais preciso para verificar a DGC é a medição da produção de peróxido de hidrogénio nas células fagocitárias. O peróxido de hidrogénio produzido pelos fagócitos normais oxida um produto químico chamado dihidrorodamina, tornando-o fluorescente, sendo a fluorescência medida com uma máquina sofisticada. Em contraste, as células fagocitárias em doentes com a DGC não conseguem produzir peróxido de hidrogénio suficiente para tornar a dihidrorodamina fluorescente. Existem outros tipos de exames que ainda são usados no diagnóstico da DGC, como o teste de nitrozul de tetrazólio (NBT). O NBT é um teste visual, no qual os fagócitos que produzem oxidantes tornam-se azuis e são classificados, manualmente, usando um microscópio. Este teste é mais propenso à avaliação humana subjectiva e pode conduzir a falsos negativos, falhando



por vezes o diagnóstico da DGC em doentes com formas ligeiras da DGC, em que as células se podem tornar ligeiramente azuis, embora se tratando, na verdade, de células anómalas.

Uma vez efectuado o diagnóstico da DGC, existem poucos laboratórios especializados que conseguem confirmar o subtipo genético da DGC.

PADRÃO HEREDITÁRIO

A Doença Granulomatosa Crónica (DGC) é uma doença geneticamente determinada e pode ser herdada ou transmitida nas famílias. Existem dois padrões de transmissão. Uma forma da doença afecta cerca de 75% dos casos e é herdada de forma recessiva ligada ao género sexual (ou ligada ao X); ou seja, é transportada no cromossoma "X". Existem três outras formas da doença que são herdadas de forma autossómica recessiva. Estas são transportadas em cromossomas que não o "X". É importante saber o tipo de hereditariedade, para que as famílias possam compreender a razão pela qual uma criança foi afectada, o risco de outros filhos poderem ser afectados e as implicações para os outros membros da família.

TRATAMENTO

A base da terapêutica é o diagnóstico precoce da infecção e o uso imediato e agressivo de antibióticos adequados. Enquanto se espera pelos resultados das culturas, pode ser necessária um tratamento inicial com antibióticos, direccionado aos organismos agressores mais prováveis. É importante uma pesquisa cuidadosa sobre a causa da infecção, de forma a que possa ser determinada a sensibilidade do microrganismo aos antibióticos. Os antibióticos intravenosos são normalmente necessários no tratamento de infecções graves em doentes com a DGC e as melhorias clínicas poderão não ser evidentes durante vários dias, apesar do tratamento com antibióticos adequados. Antigamente eram usadas transfusões de granulócitos nalguns doentes com DGC quando a terapêutica com antibióticos agressivos falhava e a infecção punha em risco a vida dos doentes. Felizmente, este procedimento já não é habitualmente necessário devido à existência de

novos antibióticos antibacterianos e antifúngicos mais potentes.

Alguns doentes com DGC têm infecções tão frequentes (especialmente as crianças), que é muitas vezes recomendada a administração oral diária contínua de antibióticos (profilaxia). Os doentes com DGC que recebem antibióticos profiláticos poderão, no intervalo entre infecções graves, apresentar períodos prolongados sem infecções. O antibiótico mais eficaz para prevenir a infecção bacteriana na DGC é uma fórmula que combina trimetoprim e sulfametoxazol, por vezes denominada de cotrimoxazol ou com os nomes comerciais de Bactrim ou Septrim. Esta profilaxia reduz a frequência da infecção bacteriana em quase 70%. É um agente seguro e eficaz para os doentes com DGC, uma vez que abrange a maioria dos agentes patogénicos bacterianos que causam infecções na DGC, não tendo grande impacto sobre a flora intestinal normal, deixando intacta a maior parte da ecologia bacteriana normal que protege o intestino. Outro aspecto importante sobre a profilaxia com o cotrimoxazol é que parece não diminuir a sua eficácia. Isto porque as bactérias de que o cotrimoxazol protege na DGC não se encontram, normalmente, nos doentes, excepto quando infectados. Assim, o antibiótico não faz com que os organismos que combate se tornem resistentes.

O interferão gama, um produto natural do sistema imunitário, é também usado para tratar doentes com DGC, para fortalecer o seu sistema imunitário. Os doentes com DGC que são tratados com o interferão gama têm apresentado 70% menos infecções e quando ocorre uma infecção esta poderá ser menos grave. Os doentes com DGC não apresentam uma deficiência de interferão gama e este não é uma cura para a DGC. Ele aumenta a imunidade em diferentes formas que compensam, de forma parcial, o defeito na produção de peróxido de hidrogénio. O interferão gama pode ter alguns efeitos secundários, como febre, pesadelos, fadiga e dificuldades de concentração. Os antipiréticos, como o Ibuprofeno podem ser úteis. Alguns doentes optam por não tomar o interferão gama, ou porque não gostam de injeções, ou pelo seu custo ou pelos efeitos

secundários indesejáveis. Há algumas evidências que indicam que mesmo doses de interferão gama inferiores às recomendadas podem fornecer alguma protecção contra infecções. Por isso, vários especialistas nesta área sugeriram que os doentes que optam por não tomar o interferão gama, devido a qualquer uma das razões acima mencionadas, devem pelo menos considerar tomar uma dose mais baixa ou menos frequente. Em concreto, os efeitos secundários dependem, geralmente, da dose e podem ser diminuídos ou eliminados reduzindo a dose de interferão gama, uma vez que mesmo com uma dose ou frequência de administração mais baixas este ainda fornecerá, muito provavelmente, profilaxia para a infecção.

Mais recentemente, tem sido demonstrado que as doses diárias do agente antifúngico oral, itraconazol, podem reduzir a frequência das infecções fúngicas na DGC. A profilaxia máxima para a infecção na DGC envolve o tratamento com doses orais diárias de cotrimazol e itraconazol em conjunto e injeções de interferão gama, três vezes por semana. Neste regime, a taxa média das infecções nos doentes com DGC diminui para uma média de uma infecção grave, aproximadamente, a cada quatro anos. É claro que os factores genéticos individuais e o acaso fazem com que alguns doentes com DGC tenham infecções mais frequentes, enquanto outros têm infecções ainda menos frequentes do que a cada quatro anos.

A DGC pode ser curada através de um transplante de medula óssea bem-sucedido, mas a maioria dos doentes com DGC não procuram esta opção. Isto poderá dever-se ao facto de não terem um irmão/ã com tecido, totalmente, compatível ou porque, uma vez que se estão a dar bem com a terapêutica convencional, seria inconveniente assumir os riscos associados ao transplante. Contudo, é importante para aquele subgrupo de doentes com DGC, que têm problemas frequentes com infecções com potencial risco de vida, saberem que o transplante de medula pode ser uma opção de tratamento. A terapia génica ainda não é uma opção para curar a DGC. No entanto, alguns laboratórios estão a trabalhar nesta nova terapia que poderá ser uma opção no futuro.

Muitos médicos sugerem que a natação deve ser restringida a piscinas bem tratadas com cloro. Os lagos de água doce, em particular, e mesmo nadar em água salgada, pode expor os doentes a organismos que não são virulentos (ou infecciosos) para os nadadores normais, mas que poderão ser infecciosos para os doentes com DGC. O *Aspergillus* está presente em muitas amostras de marijuana, por isso os doentes com DGC devem ser desencorajados a fumar marijuana. Um risco importante para os doentes com DGC é o manuseamento da cobertura orgânica do solo de jardins: “restolho” (material lenhoso triturado com mofo); este tipo de exposição é a causa de uma forma grave e perigosa de pneumonia aguda, disseminada por todo o pulmão e provocada pela inalação do *Aspergillus*. As habitações dos doentes com DGC nunca devem ter, se possível, cobertura orgânica de jardim e os doentes devem ficar dentro de casa durante a sua aplicação em jardins vizinhos. Depois da cobertura orgânica ter assentado, firmemente, no solo e se não estiver a ser espalhada ou alisada, esta torna-se menos perigosa para os doentes com DGC. Os doentes também devem evitar lidar com estrume ou montes de adubo, mudar plantas de vasos, limpar porões ou garagens; evitar zonas de demolições, ambientes poeirentos ou com relva ou feno deteriorados ou com mofo (incluindo evitar “passeios em locais com feno”). Uma vez que o tratamento precoce das infecções é muito importante, os doentes devem consultar o seu médico mesmo quando têm pequenas infecções.

EXPECTATIVAS

A qualidade de vida, para muitos doentes com Doença Granulomatosa Crónica (DGC), tem melhorado bastante com os conhecimentos sobre as anomalias das células fagocitárias e com o reconhecimento da necessidade da terapêutica precoce e agressiva com antibióticos, quando ocorrem infecções. Nos últimos 20 anos verificaram-se melhorias notáveis na morbidade e mortalidade destes doentes. A grande maioria das crianças com DGC pode esperar viver até à idade adulta e muitos adultos doentes com DGC têm empregos de responsabilidade, casam-se e têm



filhos. Contudo, a maioria dos doentes com DGC continua a ter um sério risco de contrair infecções, tendo que manter a profilaxia e estar atento para um diagnóstico e tratamento precoce de uma possível infecção. A hospitalização recorrente pode ser necessária em doentes com DGC, porque muitas vezes são necessários vários exames para localizar o local exacto e a causa das infecções e também pela necessidade de antibióticos intravenosos para o tratamento das infecções graves. Os intervalos sem manifestações de doenças aumentam pelo uso de antibióticos profiláticos e com o tratamento através do interferão gama. As infecções graves tendem a ocorrer menos frequentemente quando os doentes atingem a adolescência. Mais uma vez, deve ser enfatizado que muitos doentes com a DGC completam o ensino secundário, entram na universidade e levam vidas, relativamente, normais.

