

# Enfermedad granulomatosa crónica: Aspectos quirúrgicos\*

B. San Vicente, F.J. Parri, M. Castañón, M.A. Sancho, A. Martín Mateos, L. Morales

*Servicio de Cirugía Pediátrica (L. Morales Fochs), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

**RESUMEN:** La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por procesos infecciosos de repetición que evolucionan de forma agresiva y repetitiva a pesar del tratamiento médico.

La cirugía, necesaria desde temprana edad, actúa como tratamiento coadyuvante y a veces resolutivo en el tratamiento de estas infecciones intercurrentes.

Presentamos cuatro pacientes afectados de procesos infecciosos de repetición que fueron diagnosticados y tratados de forma multifactorial en nuestro centro hasta llegar al diagnóstico etiológico de enfermedad granulomatosa crónica.

Nuestro objetivo es destacar la importancia de tener un alto índice de sospecha clínica para realizar un correcto diagnóstico precoz y destacar la importancia de la cirugía en la resolución de la patología infecciosa intercurrente que caracteriza la evolución de los pacientes pediátricos afectados de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad granulomatosa crónica; Adenoflemón; Inmunodeficiencia; Abscesos múltiples.

## CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE. SURGICAL TREATMENT

**ABSTRACT:** Chronic granulomatous disease is characterized by recurrent infections that have an aggressive course in spite of medical treatment.

Surgery is necessary, starting early in life, to treat the infections episodes.

We present four patients affected by recurrent infections episodes needing a variety of treatments, who were finally diagnosed with chronic granulomatous disease.

Our aim is to emphasize the importance of clinical suspicion in order to make an early accurate diagnosis, and to underline the role of surgery in the resolution of the infection spells that occur along the file of the pediatric patients affected by this disease.

**KEY WORDS:** Chronic granulomatous disease; Immune deficiency; Abscess multiple.

**Correspondencia:** Dra. B. San Vicente, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, Barcelona.

\*El abstract de parte de esta serie se encuentra: *Anales Españoles de Pediatría*, junio 1997. XXVII Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Oviedo, 26-28 de junio de 1997. *Enfermedad granulomatosa crónica. Aportación de cuatro nuevos casos.* Dra. Martín Mateos MA, Alvaro M, González E, Bellber E, Muñoz López F.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno inmunológico congénito raro, que se caracteriza por procesos infecciosos de repetición que evolucionan de una forma tórpida. La cirugía juega un papel coadyuvante en su tratamiento<sup>(1)</sup>.

Presentamos cuatro pacientes pediátricos afectados de EGC diagnosticados y tratados en nuestro centro. Se analiza su evolución clínica, métodos diagnósticos utilizados y tratamiento.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Niña de 9 años de edad, que a los 10 días de vida debuta con neumonías de repetición y convulsiones febriles. En el TAC cerebral aparece desmielinización ventricular. Desde los 2 años presenta episodios de abdominalgias asociadas a fiebre.

A los 4 años debutó con clínica de peritonitis aguda. Mediante laparoscopia se observó una siembra de gránulos en peritoneo. La AP facilita un primer diagnóstico de enfermedad de Dégos. Posteriormente el test de nitroazul de tetrazoilo (-) y el de quimioluminiscencia, con ausencia del metabolismo oxidativo, nos proporcionó el diagnóstico definitivo de EGC.

A los 6 años presentó neumonía con abscesificación en lóbulo superior e inferior derecho. En el aspirado apareció *Aspergillus* y *Neumococo*. Se instauró tratamiento con anfotericina. Debido a la mala evolución se realizó toracotomía y drenaje con biopsia pulmonar.

### Caso 2

Varón de 7 años de edad, hermano de la anterior, que desde los tres años presenta adenopatías laterocervicales que pese a múltiples tratamientos con antibióticos acabaron abscesificando, precisando desbridamiento en tres ocasiones. En



**Figura 1.** Caso 2: Cicatrices de adenopatías cervicales abscesificadas y del vaciamiento ganglionar cervical.



**Figura 3.** Caso 3: Adenopatía laterocervical abscesificada. Evolución tórpida tras desbridamiento.

el cultivo se encontró *Serratia marcescens*. Tras un mes de evolución fue necesario exéresis de ambas cadenas ganglionares. Permaneció asintomático durante poco tiempo y volvió a presentar supuración de forma intermitente (Fig. 1).



**Figura 2.** Caso 2: Absceso subcutáneo epigástrico.

A los 5 años de edad presentó tumoración séptica de localización epigástrica. La ecografía demostró además múltiples nódulos hepáticos de características piógenas compatibles con embolias sépticas. Tras un mes de tratamiento antibiótico endovenoso y desbridamiento del absceso epigástrico se solucionó el cuadro (Fig. 2).

El diagnóstico se efectuó al realizar el estudio genético familiar tras diagnóstico de su hermana.

### Caso 3

Varón de 10 meses de edad con adenopatías laterocervicales abscesificadas que precisaron desbridamientos bilaterales y que ante la mala evolución del proceso obligó al vaciamiento ganglionar (Fig. 3).

Los tests específicos se realizaron siendo diagnosticado de EGC.

### Caso 4

Niño, que a los 10 meses presentó cuadro clínico de on-



**Figura 4.** Caso 4: Ulcera tras abscesificación y fascitis necrotizante desbridada secundaria a vacuna DTP intramuscular en glúteo.

falitis. En la ecografía se observó recanalización de la vena umbilical con posible afectación hepática. Dada la mala respuesta al tratamiento antibiótico agresivo, se realiza drenaje de una cavidad abscesificada multitabacada que desde la vena umbilical se propaga hasta un absceso hepático en lóbulo izquierdo. Tras este cuadro clínico se realiza el diagnóstico etiológico de EGC.

A los 3 meses, absceso glúteo post-vacunal que se desbrida. Al 5º día requiere limpieza quirúrgica por fascitis necrotizante de la zona (Fig. 4). A los 20 días del ingreso presenta absceso en dorso de pie que precisó también desbridamiento y drenaje.

A los dos años, neumonía con abscesos pulmonares que necesitó toracotomía para drenaje pleural y episodio de otitis bilateral que se solucionó con tratamiento médico.

En la actualidad todos los pacientes están asintomáticos y con antibioterapia profiláctica infecciosa.

La profilaxis antibiótica se realiza con sulfametoxazol (15 mg/Kg/12 horas) junto con trimetoprim (3 mg/Kg/12 horas), administrado 3 veces a la semana a días alternos.

## DISCUSIÓN

La EGC es una disfunción inmunológica congénita de la capacidad fagocítica de los granulocitos, causada por un déficit intracelular en la producción de NADPH oxidasa de los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos. Alrededor de un 90% no producen los metabolitos reactivos del oxígeno y un 20% encuentran una producción del 1 al 10% de estos metabolitos, considerándose variantes de la enfermedad. En todos los casos estudiados su estructura molecular genética se debe a una mutación de uno de los componentes de la NADPH oxidasa. Ésta se compone de una membrana donde se encuentran unos factores, entre ellos el citocromo b245 y otros citosólicos, p676 y p47, que son los afectados en esta enfermedad. En un 80% está ligada al cromosoma X y un 20% es autosómica recesiva.

La expresión histológica es la formación de granulomas en los tejidos ante la presencia recurrente y severa de infecciones bacterianas y micóticas. Los granulocitos no son capaces de eliminar a los gérmenes, persistiendo así la reacción inflamatoria y produciéndose una invasión continua de granulocitos y macrófagos. La vía de producción de las citoquinas y los mediadores inflamatorios causan la formación continua del granuloma<sup>(2)</sup>.

El 80% de los pacientes presenta su primer brote antes de los 2 años de edad.

Las manifestaciones clínicas piógenas se deben principalmente a bacterias catalasas positivas e infecciones fúngicas con afectación predominantemente del tejido hepático, piel, nódulos linfoides, pulmón, tracto urinario, esófago y bazo.

La piel es el órgano que con más frecuencia se ve afectado, de un 60 a un 70% de los casos. Su manifestación predominante son granulomas no ulcerativos<sup>(3, 4)</sup>.

La infección micótica que más frecuentemente afecta a la EGC es la producida por el *Aspergillus fumigatus*, siendo la localización predominante la pulmonar. El tratamiento con antifúngicos (fluconazol endovenoso) es a menudo inefectivo, precisa dosis altas y largo tratamiento<sup>(5)</sup>. La infección por *Aspergillus* es altamente virulenta, con una mortalidad pese al tratamiento del 50%. En ocasiones ha sido efectivo el tratamiento con interferón alfa<sup>(6)</sup>.

La afectación hepática, provocada frecuentemente por *Staphylococcus aureus*, necesita para su resolución en un 80% de los casos tratamiento quirúrgico con drenaje y a veces resección hepática. En el 100% de los casos, en el estudio anatomopatológico aparecen los característicos gránulos marrónáceos de los granulomas con predominio en la zona periportal y menos en los lobulillos<sup>(7)</sup>.

La evolución de estas infecciones es hacia la cronicidad y abscesificación de los tejidos afectados por la poca respuesta al tratamiento médico y a veces incluso al quirúrgico.

El diagnóstico se basó en la historia clínica de los pacientes (procesos infecciosos recurrentes) y los tests específicos. El

nitroazul de tetrazoilo, que nos sirve como screening, nos refleja el defecto del metabolismo de los fagocitos realizado con o sin lipopolisacáridos estimulantes. Éste no refleja la actividad bactericida a excepción de que sea absolutamente negativo. Este test lo que hace es reducir el neutrófilo y se expresa en el porcentaje de neutrófilos reducidos<sup>(8)</sup>.

El test diagnóstico definitivo se realiza por quimioluminiscencia: reflejando la ausencia de producción de peróxido y superóxido de hidrógeno tras la estimulación con Zimosán y PMA (acetato de forbol miristato). Se expresa en tanto por cien de neutrófilos con capacidad oxidativa.

La supervivencia de los pacientes que desarrollan síntomas después de los primeros años de vida es mejor que aquellos que desarrollan síntomas en la primera infancia. La severidad no es uniforme. El desarrollo de una aspergilosis invasiva es un signo de pobre pronóstico, así como las complicaciones en el tratamiento. Ya que es una enfermedad con ausencia de tratamiento es necesario un pronto diagnóstico prenatal en un futuro para que pueda ofrecer a las familias una luz tan pronto como sea posible<sup>(9)</sup>.

El pronóstico es malo, aunque los tratamientos agresivos y precoces, dentro de los cuales está incluida la cirugía, parecen haber mejorado la calidad de vida de los pacientes. El 50% sobreviven a la tercera década. El interferón gamma abre una nueva perspectiva en el tratamiento de estos pacientes, ya que puede corregir parcialmente el defecto metabólico de los fagocitos. El tiempo que tarda en presentar la primera infección y el número de infecciones serias parece ser menor en los pacientes tratados de forma profiláctica con interferón gamma<sup>(10, 11)</sup>.

La profilaxis antimicrobiana durante largo tiempo con trimetoprim y sulfometoxazol está aceptada en la práctica del tratamiento de la EGC, ya que se ha demostrado la disminución de infecciones no fúngicas sobre todo en pacientes con EGC ligada al cromosoma X, en cambio no se ha demostrado en las infecciones fúngicas<sup>(12)</sup>.

## RESULTADOS

Ante la recurrencia de procesos infecciosos de repetición de evolución tórpida y repetitiva que no ceden con tratamiento antibiótico es recomendable descartar EGC.

Existen tests diagnósticos específicos para el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica: ausencia de producción de óxido y superóxido de hidrógeno de los neutrófilos tras la estimulación con Zimosán opsonizado y PMA (acetato de forbol miristato, 10 microM).

La cirugía juega un papel coadyuvante en la EGC, sien-

do en ocasiones resolutoria. El diagnóstico temprano de esta enfermedad nos permite efectuar un tratamiento profiláctico y un pronto diagnóstico y tratamiento de los procesos infecciosos.

El seguimiento directo de estos pacientes nos permitirá un rápido diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eckert JW, Abramson SL, Starke J, Brandt ML. The surgical implications of chronic granulomatous disease. *Am J Surg* 1995;**169**: 320-323.
2. Liese EG, Jendrosseck V, Jansson A, Petropoulos Th, Kloos S, Gahr M. Chronic granulomatous disease in adults. *The Lancet* 1990;**27**: 220-222.
3. Dohil M, Preniville JS, Crawford RI, Speert DP. Cutaneous manifestations of chronic granulomatous disease. A report of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**(6 Pt 1):899-907.
4. Romera Modamio G, Martín Mateos MA, González Ensenat MA, Pastor Gómez MA. Chronic granulomatous disease: a case study of a symptomatic carrier. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; **7**(1):57-61.
5. Kawaamori J, Tsuruta S, Yoshida T. Effect of fluconazole on Aspergillus infection associated with chronic granulomatous disease. *Kansenshogaku Zasshi* 1991;**65**(9):1200-1204.
6. Pogrebniak JW, Gallin JI, Malech HL, Baker AR, Moskaluk CA, Travis WD. Surgical management of pulmonary infections in chronic granulomatous disease of childhood. *Ann Thorac Surg* 1993;**55**(4):844-849.
7. Nakhleh RE, Glock M, Snover DC. Hepatic pathology of chronic granulomatous disease of childhood. *Arch Pathol Lab Med* 1992; **116**:71-75.
8. Bellinati-Pires, Bellinati-Pires, Carneiro-Samparino MM, Colletto GM. Functional evaluation of human neutrophils. Is the bactericidal activity correlated with nitroblue tetrazolium reduction? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;**2**(3):146-153.
9. Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RF. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;**65**(9):942-945.
10. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;**324** (8): 509-516.
11. Kim M, Shin JH, Suh SP, Ryang DW, Park CS, Kim C. Aspergillus nidulans infection in a patient with chronic granulomatous disease. *J Korean Med Sci* 1997;**12**(3):244.
12. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;**162**(3):723-726.