

CAPÍTULO VI

Enfermedad Granulomatosa Crónica

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria genéticamente determinada (heredada) caracterizada por una incapacidad de las células fagocíticas del cuerpo (leucocitos polimorfonucleares y monocitos) para destruir ciertos microorganismos.

DEFINICIÓN: La enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD por sus siglas en inglés) es una enfermedad genéticamente determinada (heredada) caracterizada por una incapacidad de las células fagocíticas del cuerpo de destruir ciertos microorganismos. Como resultado de este defecto de las células fagocíticas para destruir, los pacientes con CGD tienen una susceptibilidad mayor a infecciones provocadas por ciertas bacterias y hongos.

El término “célula fagocítica” es un término general utilizado para describir a cualquier glóbulo blanco que pueda “fagocitar” o ingerir, microorganismos. En general, existen dos categorías principales de células fagocíticas, o fagocitos; 1) leucocitos polimorfonucleares (también llamados neutrófilos o granulocitos) y 2) fagocitos mononucleares (llamados también monocitos cuando se encuentran en la sangre y macrófagos cuando se encuentran en tejidos).

Se necesitan interacciones muy complejas para el funcionamiento normal de las células fagocíticas. Primero, el fagocito debe de ser capaz de emigrar al sitio de la invasión microbiana, ya sea que este sea debajo de la piel, debajo de una membrana mucosa, o en un órgano interno tal como el pulmón o el hígado. Después el fagocito debe ser capaz de ingerir al microorganismo, ya sea una bacteria u hongo, y llevarlo al interior del fagocito. Después de la ingestión, deben ocurrir una serie de interacciones complejas, incluyendo los cambios metabólicos y mecánicos, dentro del fagocito para que éste pueda destruir la bacteria u hongo.

Aunque las células fagocíticas de los pacientes con CGD pueden moverse normalmente e ingerir microorganismos de forma normal, estas no pueden destruir ciertos tipos de bacterias y hongos debido al metabolismo anormal dentro de la célula. El peróxido de hidrógeno y otros compuestos que contienen oxígeno son producidos durante la fagocitosis en fagocitos normales. Estos compuestos que contienen oxígeno son necesarios para destruir ciertas bacterias y hongos una vez que estos microorganismos se encuentran dentro de las células fagocíticas. Las células fagocíticas de los pacientes con CGD no pueden procesar el oxígeno de forma propia y crear los compuestos que contienen oxígeno y que son necesarias para destruir. Como resultado, estos pacientes no poseen mecanismos importantes para destruir bacterias.

Algunas especies de bacterias, tales como el neumococo y estreptococo, producen compuestos que contienen oxígeno tales como el peróxido de hidrógeno. Cuando estas bacterias son ingeridas por las células fagocíticas de pacientes con CGD, las bacterias contribuyen con su propio peróxido de hidrógeno a la célula fagocítica defectuosa. Como resultado, el defecto es vencido, y la célula fagocítica puede destruir estos organismos utilizando el peróxido de hidrógeno con el que contribuyeron las bacterias. Por lo tanto, los pacientes con CGD no tienen una mayor susceptibilidad a infecciones con estos organismos. Únicamente son susceptibles a organismos tales como estafilococos y hongos, los cuales no pueden producir peróxido de hidrógeno y otros compuestos que contienen

oxígeno. Estos microbios no pueden suministrar el químico necesario por la célula fagocítica para destruir normalmente.

Los pacientes con CGD tienen producción normal de anticuerpos, función normal de células T, y un sistema complemento normal; para abreviar, el resto del sistema inmune es normal.

CUADRO CLÍNICO: Los niños con Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) son usualmente sanos al nacer. Sin embargo, en algún momento en sus primeros meses o años de vida, desarrollan infecciones recurrentes, infecciones que son difíciles de tratar, o infecciones que son provocadas por organismos inusuales tales como hongos. Las infecciones pueden involucrar cualquier órgano, sistema o tejido del cuerpo, pero la piel, los pulmones, nódulos linfáticos, hígado y huesos son sitios usuales de infección.

Las lesiones infectadas pueden drenar de forma prolongada, tardar en sanar y tener cicatrices residuales.

La neumonía es un problema recurrente y común en los pacientes con CGD. Muchas de las infecciones pulmonares son crónicas, en algunos casos, los pacientes desarrollan abscesos pulmonares. Los abscesos en otros órganos, tales como el hígado y el bazo, pueden también ocurrir. Las infecciones de los nódulos linfáticos son también relativamente comunes y pueden afectar los nódulos linfáticos del cuello, axilas o ingle. La osteomielitis (infección de hueso) frecuentemente involucra a los pequeños huesos de las manos y pies. A pesar de que la osteomielitis requiere terapia prolongada, la curación completa y el retorno a las funciones generalmente ocurren.

Algunas infecciones pueden resultar en la formación de colecciones inflamadas de tejido infectado localizado. En algunos casos, estas inflamaciones pueden provocar obstrucción del intestino o tracto urinario. Estas por lo general contienen colecciones microscópicas de células llamadas granulomas. De hecho, la formación de granulomas es la base del nombre de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO: El diagnóstico de la Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) se sospecha usualmente primero por la presencia de infecciones de importancia. Los abscesos del pulmón, del hígado, la región que rodea al ano y los pequeños huesos de las manos y pies son frecuentemente las primeras claves del diagnóstico. Además, las infecciones provocadas por especies microbianas inusuales tales como Serratía, Nocardia, Burkholderia y Aspergillus pueden proporcionar una clave valiosa al diagnóstico.

El diagnóstico del CGD se efectúa analizando la función metabólica y la capacidad de destrucción de las células fagocíticas del paciente. Se obtiene sangre del paciente con CGD y se aíslan los fagocitos. Se realizan una serie de pruebas para investigar el mecanismo metabólico de la célula y determinar si las células del paciente pueden metabolizar oxígeno de forma correcta y producir peróxido de hidrógeno y otros compuestos que contienen oxígeno.

La confirmación del diagnóstico de CGD puede efectuarse al medir la habilidad de los fagocitos de destruir estafilococos u otras bacterias. Estas pruebas generalmente se practican en laboratorios especializados.

PATRÓN DE HERENCIA: La Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) es una enfermedad determinada genéticamente y por lo tanto puede ser heredada o transmitida en

las familias. Existen dos patrones de transmisión. Una forma de la enfermedad se hereda de forma recesiva ligada al sexo (o ligada al X); i.e., se lleva en uno de los cromosomas del sexo o cromosomas “X” (*véase capítulo de Herencia*). Otras formas de la enfermedad son heredadas de forma autosómica recesiva; se llevan en cromosomas distintos al cromosoma “X”. Una discusión completa de la forma de herencia de trastornos, ya sea recesivos ligados al X o autosómicos recesivos, sale del alcance de este capítulo. El capítulo de Herencia en este Manual cubre ambos patrones de herencia en detalle.

Es importante entender el tipo de herencia para que así las familias puedan entender la razón por la cual un niño ha sido afectado, el riesgo de que niños subsecuentes puedan estar afectados, y las implicaciones para otros miembros de la familia.

TRATAMIENTO: Un apoyo principal de la terapia es el diagnóstico temprano de la infección, y el uso puntual y agresivo de antibióticos apropiados. La terapia inicial con antibióticos dirigida a los organismos más frecuentemente ofensivos puede ser necesaria mientras se espera el resultado de cultivos.

Una búsqueda cuidadosa de la causa de la infección es importante para que la sensibilidad del microorganismo hacia los antibióticos pueda ser determinada. Los antibióticos intravenosos son generalmente necesarios para tratar infecciones serias en pacientes con CGD y la mejora clínica puede no ser obvia por varios días a pesar del tratamiento con los antibióticos apropiados. Las transfusiones de granulocitos pueden ser de ayuda también para algunos pacientes con CGD cuando la terapia agresiva de antibióticos falla y la infección amenaza la vida.

Los pacientes con CGD tienen infecciones tan frecuentes, especialmente cuando son niños, que usualmente se recomienda el uso continuo de antibióticos orales (profilaxis). Los pacientes con CGD que reciben antibióticos profilácticos pueden tener períodos libres de infecciones e intervalos prolongados entre infecciones serias. El agente más frecuentemente recomendado para la profilaxis es una combinación de trimetoprima y sulfametoxasola.

Un producto natural del sistema inmune, el interferón gamma, se utiliza también para tratar a pacientes con CGD para poder dar un impulso a su sistema inmune. Los pacientes con CGD que son tratados con interferón gamma pueden tener menos infecciones y cuando las infecciones ocurren pueden ser menos serias (*véase capítulo de Terapia Médica Específica*).

Muchos médicos sugieren que la natación debe ser confinada a albercas con suficiente cloro ya que los lagos de agua fresca y el nadar en agua salada puede exponer a los pacientes a organismos que no son virulentos (o infecciosos) para nadadores normales pero que pueden ser infecciosos para pacientes con CGD. El *Aspergillus* se encuentra en muchas muestras de marihuana, así que los pacientes con CGD no deben fumar “hierba”. Los pacientes deben también evitar condiciones de polvo, especialmente pasto podrido o mohoso y paja y abono.

Ya que el tratamiento temprano de las infecciones es muy importante, se les recomienda a los pacientes a consultar a sus médicos acerca de infecciones aún menores.

EXPECTATIVAS: La calidad de vida de muchos pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) ha mejorado de forma importante con el conocimiento de anomalías de

células fagocíticas y la apreciación de la necesidad temprana de terapias de antibióticos agresivas cuando ocurre la infección.

Las hospitalizaciones recurrentes pueden ser requeridas por los pacientes con CGD ya que son necesarias pruebas múltiples frecuentes para localizar el sitio exacto y la causa de infecciones, y los antibióticos intravenosos son generalmente necesarios para el tratamiento de infecciones de importancia. Los intervalos libres de enfermedad aumentan con los antibióticos profilácticos y el tratamiento con interferón gamma. Las infecciones serias tienden a ocurrir con menos frecuencia cuando los pacientes alcanzan la adolescencia.

De hecho, muchos pacientes con CGD terminan la preparatoria, asisten a la universidad, y llevan vidas relativamente normales.