

# ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE OXIDASA FAGOCITARIA). ANÁLISIS DE UN PACIENTE ADULTO Y SU FAMILIA

Ricardo Boza\*, Róger González\*\*, César Bonilla\*\*\*

## RESUMEN

*La enfermedad granulomatosa crónica es un defecto congénito de los fagocitos, que se manifiesta clínicamente con infecciones severas y recurrentes principalmente en niños. La forma clásica debe sospecharse en los niños con infecciones recurrentes y severas en piel, pulmones y otros órganos, y la presencia de granulomas en esos sitios. No obstante, en los últimos años, se ha descrito este problema en adultos, con una amplia gama de patrones genéticos y variadas manifestaciones clínicas. Se señala el de "Síndrome de deficiencia de oxidasa fagocitaria" como el nombre más adecuado, puesto que incluye todos los posibles defectos bioquímicos observados en estos pacientes.*

*En el presente artículo se analizan los hallazgos en un paciente adulto con este trastorno y su familia. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1987; 8 (4): 273-279].*

## INTRODUCCION

Se denomina Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) a un grupo de trastornos congénitos de los fagocitos, cuyo defecto bioquímico principal reside en la imposibilidad que presentan estas células de desencadenar la cascada de eventos para producir, fundamentalmente, metabolitos tóxicos del oxígeno que llevarían a la destrucción intracelular de antígenos fagocitados (3, 5, 8, 10).

La forma clásica de la enfermedad se ha descrito principalmente en niños, con una frecuencia de 1:1.000.000, y se caracteriza clínicamente por

infecciones recurrentes severas producidas por organismos catalasa positivos, y una exagerada reacción inflamatoria, con la formación de granulomas que contienen histiocitos con lípidos abundantes en su interior (5). En la literatura mundial se ha notificado aproximadamente 300 casos de esta forma clásica. Sin embargo, en los últimos años se ha observado múltiples variantes genotípicas y fenotípicas de la enfermedad, por lo que en la actualidad, existe tendencia en la literatura a denominar síndrome de deficiencia de oxidasa fagocitaria a estos trastornos, tomando en cuenta el defecto bioquímico demostrado (9).

Aún cuando es un síndrome descrito principalmente en niños, ha sido reportada aproximadamente una docena de pacientes adultos (4,5,9). El siguiente trabajo tiene como objetivos la descripción de un paciente adulto y su familia estudiados en Costa Rica, así como el análisis de algunos aspectos relacionados con este trastorno.

## REPORTE DEL PACIENTE

El paciente masculino, de 29 años, soltero, procedente de San José, ingresó al Hospital San Juan de Dios (HSJD) por presentar abscesos múltiples y gigantes en piel, de un mes de evolución; tenía tos seca y fiebre de una semana de evolución.

Se anotaron dos ingresos anteriores a este hospital por iguales problemas. Se revisó el expediente en el Hospital Nacional de Niños, en donde se describió el primer ingreso en 1964 por abscesos múltiples en el muslo izquierdo y una tuberculosis pulmonar probable con cavidades en forma de panal en la región suprahiliar derecha. Se le dio tratamiento antifímico triple, a pesar de lo cual tuvo cuatro ingresos hasta 1970, en similares condiciones. El paciente refirió que desde esa fecha hasta su primer ingreso al HSJD en 1981, permaneció en regulares con-

\* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.

\*\* Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

\*\*\* Laboratorio de Inmunología, Hospital Nacional de Niños.

diciones, con formación ocasional de abscesos en las extremidades que no ameritaron el tratamiento médico. La historia de la familia reveló antecedentes de abscesos a repetición en su madre y un hermano, así como en un tía materna cuando niños, desapareciendo estos problemas en la vida adulta (Fig. 1).

El examen físico mostró: PA: 110/70 P: 110X' T: 39° C.

Se observaron abscesos gigantes en la cara, el tronco y las extremidades superiores, algunos ulcerados, con secreción verde amarillenta no fétida, abundante (Fig. II). No se palpó adenopatías. En los pulmones se escuchó abundantes estertores bilaterales; se anotó dolor en hipocondrio derecho, pero no se palpó hepato-esplenomegalia ni se observó ictericia.

Los exámenes de laboratorio y gabinete anormales o positivos fueron: leucograma con 25.000 leucocitos, (80% segmentados, 10% bandas y 10% linfocitos); TP: 60 por ciento, TGO 100 UI, TGP: 55 UI, bilirrubina total normal. Se aisló.

*Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis* de la secreción de los abscesos. La radiografía de tórax (Fig. III) mostró un infiltrado alveolar extenso en el lóbulo superior derecho. El examen ultrasonográfico del abdomen reveló una leve hepatomegalia. Varias biopsias de piel demostraron inflamación aguda, pero no se encontró granulomas.

La prueba de la reducción de azul de nitrotetrazolio (NBT) fue de cero, o sea, resultó alterado (Cuadro 1). Fueron normales o negativos: hematocrito, hemoglobina, inmunolectroforesis de proteínas, frotis de médula ósea, IgE sérica, tuberculina, número de linfocitos T y B, así como la estimulación linfocitaria a las lectinas mitogénicas, el complemento sérico total y C3.

Se administró gentamicina y cefalotina, a las dosis usuales.

Tres semanas después se observó mejoría tanto clínica como radiológica, dándosele la salida en la quinta semana en buenas condiciones generales.

## DISCUSION

Los fagocitos "profesionales" (monocitos-macrófagos y neutrófilos) juegan un papel muy importante en la defensa contra los microorganismos invasores, principalmente las bacterias y los hongos, de tal forma que, los trastornos ad-

quiridos o congénitos de estas células crean problemas al hospedero. La disminución fagocitaria ocurre en forma asociada a enfermedades o condiciones adquiridas, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, desnutrición, algunas infecciones virales, tratamientos con corticosteroides, quimioterapia contra el cáncer; generalmente es reversible y dependiente del estado de la enfermedad primaria (10).

Por otro lado, los trastornos congénitos de la función fagocitaria, principalmente de los neutrófilos, son múltiples y complejos (5, 10), siendo la enfermedad granulomatosa crónica, uno de ellos.

Se denomina fagocitosis al complejo mediante el cual una célula "ingiere" y procesa elementos o partículas. Mientras en los organismos poco evolucionados tal mecanismo es un medio fundamental para la alimentación, en los organismos superiores se constituye en un elemento clave para el procesamiento de antígenos y la defensa contra los agentes patógenos (8).

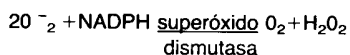
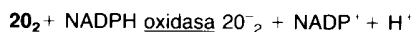
Aunque la fagocitosis constituye un evento biológico único (8), desde un punto de vista académico, y para su mejor comprensión, ha sido dividido en diferentes estadios, que comprenden la migración al sitio de infección (quimiotaxis), el reconocimiento de antígenos y agentes patógenos y los mecanismos intracelulares que llevan a la ingestión y destrucción de los microorganismos por estas células altamente especializadas.

Puesto que existen excelentes revisiones en la literatura sobre la biología, así como sobre alteraciones de todos estos procesos (1, 3, 4, 7) este trabajo se circunscribirá a las alteraciones observadas en los mecanismos de destrucción intracelular de los neutrófilos, por estar relacionados con el paciente en discusión.

Brevemente, cuando un antígeno se pone en contacto con un fagocito, éste emite prolongaciones de la membrana citoplasmática, la que envuelven al antígeno para luego ser internalizado en la célula en una estructura denominada "fagosoma". Los lisosomas se acercan a éste y se fusionan formando un "fagolisosoma". Posteriormente las enzimas proteolíticas y otros componentes del lisosoma, provocan la destrucción del microorganismo (9).

Los mecanismos antimicrobianos de los fagocitos pueden ser clasificados en aquellos dependientes del oxígeno (O<sub>2</sub>) y los independientes del O<sub>2</sub> (1,3). Estos están relacionados con la acción de las enzimas contenidas en los gránulos

los de los fagocitos, principalmente mieloperoxidasa, lisozimas, hidrolasas y proteasas. Aquellos que comprenden los mecanismos dependientes del metabolismo del  $O_2$  se discutirán a continuación. Desde hace muchos años se sabe que la fagocitosis se acompaña de un aumento importante en el consumo de  $O_2$ , no unido a citocromo. Asimismo, se ha demostrado el incremento en la oxidación de la glucosa a través del "shunt" o desviación hexosomonofosfato y un aumento en la producción de metabolitos de  $O_2$  tales como superóxido ( $O_2^-$ ) hidroxilo (OH) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Estos cambios conforman lo que se ha denominado explosión respiratoria de la fagocitosis. En la enfermedad granulomatosa crónica se ha puesto en evidencia una actividad total o parcialmente disminuida de la NADPH oxidasa (2, 5, 6, 8), que resulta clave para la necesaria reducción del oxígeno molecular a este nivel.



El peróxido de hidrógeno en presencia de iones halogenados ( $Cl^-$ ) y mieloperoxidasa produce reacciones microbicidas debido a la halogenación de proteínas con la formación de aldehídos y la ruptura de péptidos (1).

El peróxido de hidrógeno por sí mismo es además, microbicida y su actividad aumenta hasta tres veces en la presencia de extracto de gránulos leucocitarios (5, 9).

Así, el sistema mieloperoxidasa-halógeno-peróxido de hidrógeno es el principal mecanismo microbicida de los neutrófilos.

Por otro lado, ha sido demostrado que el inicio de esta cascada de eventos se localiza a nivel de la membrana celular de los fagocitos (5, 6, 9). En la membrana de estas células se ha detectado cantidades importantes de proteínas que actúan como receptores para  $C_3b$  (6). La unión a la membrana del fagocito de antígenos opsonizados con este fragmento del complemento, inician toda la serie de eventos que llevan a la formación del complejo microbicida. Se ha

observado que los neutrófilos de algunos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica poseen una expresión reducida de los receptores para  $C_3b$  así como cambios anormales en los potenciales de membrana, ambos defectos probablemente muy relacionados entre sí (5, 7). Se ha comprobado, además, una respuesta diferente en los neutrófilos a antígenos opsonizados (endotoxina, látex y otro) y no opsonizados o solubles (fluoruro de sodio (NaF), Concanvalina A y otros) lo que probablemente indicaría alteraciones específicas de dichos mecanismos (6).

En resumen, los neutrófilos en la enfermedad granulomatosa crónica además de poseer una deficiencia intrínseca en la oxidasa de NADPH, en algunos casos tienen defectos a nivel de la membrana que impiden la activación normal de dicha enzima. Estos trastornos se reflejan clínicamente por la alta frecuencia con que se presentan infecciones por microorganismos catalasa positivos (éstos destruyen cualquier cantidad de peróxido de hidrógeno producido por las células), en contraposición con la baja frecuencia de infecciones por gérmenes catalasa negativos (8, 9).

En el laboratorio, estas alteraciones se comprueban con un resultado negativo en la prueba de la reducción del azul de nitrotetrazolio (nitro blue tetrazolium, NBT). No se demostró aquí reducción de esta sustancia llevada a cabo por las oxidasas, principalmente NADPH-oxidasa. También podría considerarse estudios de la quimioluminiscencia así como la determinación de producción de superóxido y peróxido de hidrógeno (5, 7) como criterios de utilidad para la demostración de estas alteraciones.

Aún cuando en el presente estudio en la prueba de NBT se utilizó un estímulo soluble o particulado, la negatividad del resultado es igualmente significativo para el diagnóstico.

Desde el punto de vista genético, se ha encontrado gran diversidad de patrones, siendo el autosómico recesivo el más frecuente en los pacientes adultos (5). Con los datos que poseemos, en el presente paciente pueden darse dos patrones: autosómico dominante con penetrancia variable o una mutación *de novo* (Fig. 1). La definición final del patrón genético se complicó por la dificultad de estudiar a más miembros de la familia. De cualquier forma, estos patrones no han sido descritos anteriormente en la literatura (4, 5, 9).

Clínicamente, debe sospecharse esta entidad en pacientes, principalmente niños, con una

fuerte predisposición a infecciones severas y recurrentes por gérmenes catalasa-positivos (estafilococos, bacterias gram negativas y hongos) (5). Casi cualquier órgano es susceptible a infección en estos pacientes. No obstante, en las grandes series (5,9) se reportan los pulmones, los ganglios linfáticos, la piel e hígado como los sitios más frecuentemente afectados. En este paciente, se demostró afección pulmonar, de piel y hepática (hepatomegalia, aumento de transaminasas).

Desde el punto de vista del estudio familiar, se ha demostrado que familiares con defectos leves en la prueba de la reducción del NBT, al igual que algunos pacientes adultos, presentan una mejoría espontánea en el transcurso de los años. Lo contrario también ha sido descrito (4) y ambos comportamientos fueron observados en el presente estudio.

Por otro lado, en el estudio de estos pacientes deben descartarse otros tipos de inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, como fue realizado en el caso que se analiza. La forma clásica de la enfermedad se caracteriza por su presentación fundamentalmente en niños, por infecciones recurrentes y formación de granulomas. No obstante, este paciente es un adulto en quien no se demostraron granulomas en los tejidos examinados. Debido a esta variada presentación clínica y genética, cada vez con mayor frecuencia los autores denominan a la enfermedad más por el defecto bioquímico, o sea, la ausencia de actividad de oxidasa fagocitaria, demostrada por cualquiera de los métodos citados, que por la presentación clínico-histopatológica (9). Con respecto al manejo de estos pacientes, se considera de primordial importancia el uso adecuado de antibióticos con el fin de resolver el problema infeccioso. En la prevención de las infecciones recurrentes, se ha utilizado sulfametoprin o rifampicina en forma crónica, dada la excelente penetración intracelular de estas drogas así como su espectro de actividad (5, 8). En este paciente se utilizó sulfa-trimetoprin en forma crónica, con resultados dudosos hasta el momento. Con el fin de corregir el defecto básico se ha utilizado ácido ascórbico, transfusiones de leucocitos y trasplante de médula ósea, con resultados alentadores (9).

En resumen, puesto que la enfermedad granulomatosa crónica ha sido definida con criterios clínico-histopatológicos muy estrictos, es probable que muchos pacientes no hayan sido adecuadamente diagnosticados. En el presente caso se demostró las variadas manifestaciones

clínicas de un trastorno bioquímico de los fagocitos. Así, por no ser un problema exclusivo en niños, la presencia de infecciones severas a repetición en adultos, debe hacer pensar en este trastorno, que en adelante deberá denominarse "Síndrome de Deficiencia de Oxidasa Fagocitaria".

#### ABSTRACT

*Chronic granulomatous disease is an inherited disorder of host defense due to the inability of the phagocyte to generate toxic oxygen metabolites upon appropriate stimulation.*

*Patients with the classic form will begin to develop severe infections in the skin, lungs and other organs early in life, principally due to catalasepositive microorganisms, and excessive inflammatory reactions that lead to granuloma formation. However, recently some adult patients has been described and the heterogeneity of the clinical and genetic presentation has been demonstrated. The disease is best described as a group of disorders of phagocyte oxidative metabolism, namely "Phagocyte Oxidase Deficiency Syndrome".*

*An affected adult patient and his family, are described, and some clinical problems of this syndrome are analyzed.*

#### AGRADECIMIENTO

A la Dra. Lila Umaña, Pediatra-Genetista por sus opiniones acerca del patrón genético.

#### BIBLIOGRAFÍA

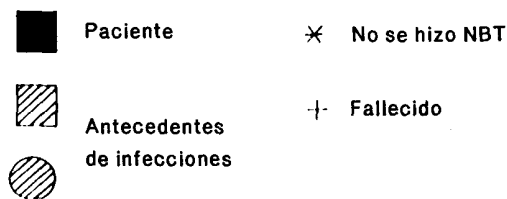
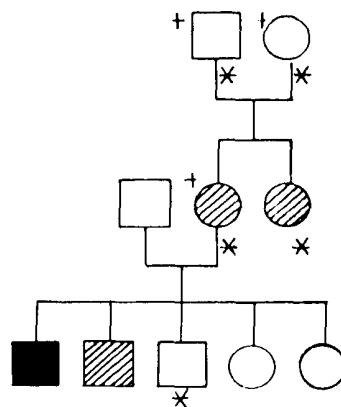
1. Babior, BM. Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 659-726.
2. Badwey, JA, Carnutte, JT, Karnovsky, JL. The Enzyme of Granulocytes that Produces Superoxide and Peroxide. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 1157-1159.
3. Beaman, L, Beaman, B.L. The Role of Oxygen and Its Derivates in Microbial Pathogenesis and Host Defense. *Ann. Rev. Microbiol.* 1984; 38: 27-48.
4. Dilworth, JA, Mandell, GL. Adults with Chronic Granulomatous Diseases of "Childhood". *Am. J. Med.* 1977; 63: 233-243.

5. Gallin, JI, Buescher, ES, Seligmann, BE et al. Recent Advances in Chronic Granulomatous Diseases. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 657-674.
6. Harvath, L., Andersen, BR. Defective Initiation of Oxidative Metabolism in Polymorphonuclear. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 1130-1135.
7. Malech, HL, Gallin, JI. Neutrophils in Human Diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 687-694.
8. Roitt, I. *Immunology*. London, Gower Medical Publisher 1985; 11.4, 11.5, 11.7.
9. Tauber, AI, Borregaard, N. Simons, E. Wright, J. Chronic Granulomatous Disease: A Syndrome of Phagocyte Oxidase Deficiencies. *Medicine* 1983; 62: 286-309.
10. White, CJ, Gallin, JI. Phagocyte Defects. *Clin. Immunol. Immunopath.* 1986; 40: 50-61.

**CUADRO 1**  
**SINDROME DE DEFICIENCIA DE**  
**OXIDASA FAGOCITARIA**

	% de granulocitos NBT(+)	
	Endotoxina	NaF
Control	92	0
Paciente	0	0
Padre	75	35
Hermano	80	42
Hermana 1	70	20
Hermana 2	77	20

MBT: Prueba de reducción del azul de tetrazolio  
NaF: fluoruro de sodio.



**FIGURA 1** Enfermedad Granulomatosa Crónica en el adulto  
Estudio familiar



Fig. II. Enfermedad granulomatosa crónica en un adulto.  
Abscesos en región lumbar en diferentes estadios de evolución.

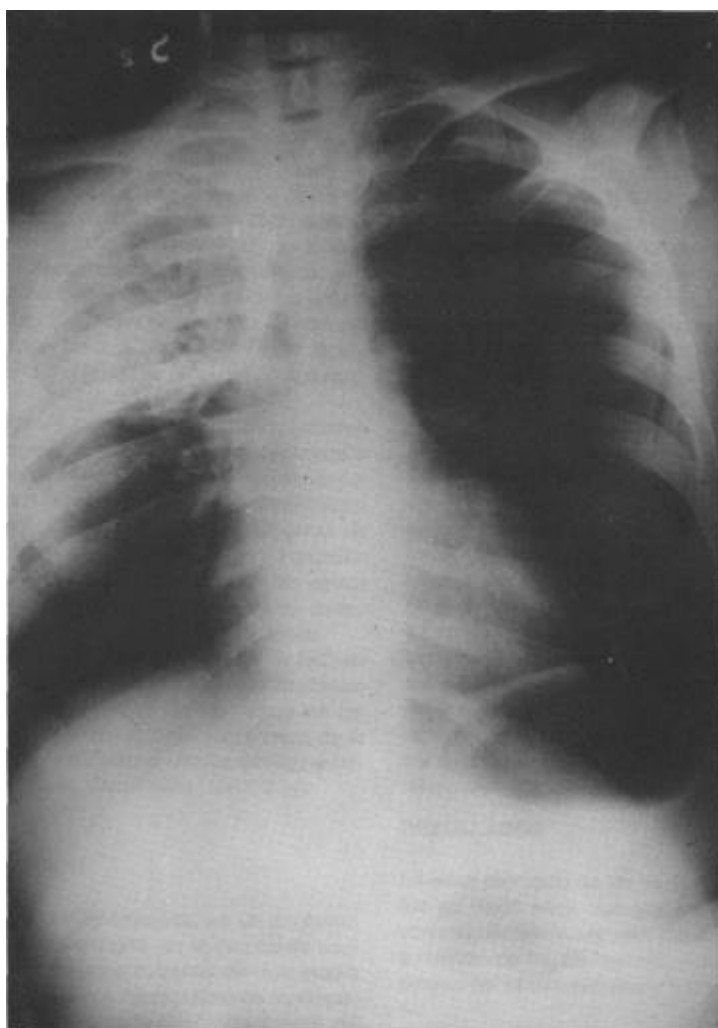


Fig. III. Enfermedad granulomatosa crónica en un adulto.  
Infiltrado neumónico en lóbulos superior y medio.