



DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PNEUMONIAS NA INFÂNCIA

Autores

Bruno Augusto Goulart Campos¹
 Jorge Montessi²
 Edmilton Pereira de Almeida³
 Raimunda Violante Campos de Assis⁴
 Marta Duarte⁵

RESUMO

São relatados dois casos de Doença Granulomatosa Crônica, imunodeficiência primária do sistema fagocitário, em crianças de 2 e 4 anos, ambas apresentando pneumonias de repetição e abscessos cutâneos. No primeiro caso, septicemia por *Salmonella* sp, foi o evento fatal; o segundo caso está em acompanhamento ambulatorial, utilizando profilaxia antimicrobiana. O teste do NBT é o método de referência para o screening desta afecção, devendo ser precocemente incluído na propedêutica. Ressalta-se a importância da inclusão da Doença Granulomatosa Crônica no diagnóstico diferencial de pneumopatias de repetição, especialmente se associada a comprometimento sistêmico envolvendo microorganismos infreqüentes.

UNITERMOS

Doença granulomatosa crônica. Pneumonia. Abscesso.

INTRODUÇÃO

A doença granulomatosa crônica (DGC), geneticamente determinada, constitui 1,5% a 10,9% das imunodeficiências primárias¹, sendo caracterizada pela incapacidade de os fagócitos eliminarem certas bactérias e fungos, por disfunção no sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) – oxidase⁵. Devido a esta alteração, a grande maioria das infecções está relacionada a microorganismos catalase positivos, como o *Staphylococcus aureus* e algumas enterobactérias (*Salmonella*, *Serratia* e *E. coli*)⁶.

O objetivo deste estudo é relatar o caso de dois pacientes com DGC, destacando a importância desta afecção no diagnóstico diferencial das infecções respiratórias de repetição em crianças, especialmente se associada a comprometimento sistêmico envolvendo microorganismos infreqüentes.

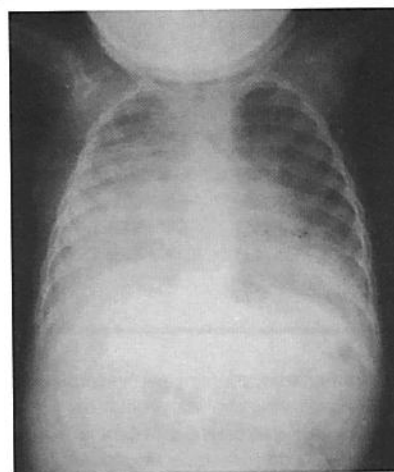
Relato dos casos

Caso 1

Criança do sexo masculino, branca, natural e residente em Recreio-M.G., apresentava, desde os cinco dias de vida, quadros febris de repetição que cediam somente após uso de antibioticoterapia. Aos sete meses, internou-se no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU UFJF) para tratamento de pneumonia em lobos médio e inferior de pulmão direito (Figura 1). O lactente apresentava-se com

Figura 1

Pneumonia em lobos médio e inferior direito



moniliase oral, taquidispneico com 78 incursões respiratórias por minuto (irm), hepatomegalia a 12 cm do rebordo costal direito (RCD) e esplenomegalia. Permaneceu 45 dias hospitalizado, sendo tratado com penicilinas. Evoluiu com múltiplos abscessos cutâneos na axila esquerda e piora clínico-radiológica da pneumonia. Foram instituídos vários esquemas antimicrobianos e foi submetido a broncoscopia, que revelou processo inflamatório brônquico inespecífico.

Aos dez meses de idade, em virtude da lenta resolução clínico-radiológica, iniciou, empiricamente, esquema tríplice (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) e corticoterapia, história epidemiológica negativa para tuberculose. Com um ano e três meses, já no 5º mês de esquema tríplice, a criança foi readmitida com pneumonia em lobo inferior esquerdo.

Com um ano e cinco meses, devido a persistência de alterações radiológicas, o paciente foi submetido a tomografia computadorizada de tórax que mostrava condensação pulmonar em lobo inferior esquerdo. Nesta época, apresentava fígado a 2 cm do RCD e baço a 3 cm do rebordo costal esquerdo (RCE), e notou-se, em região cervical direita, linfonodomegalia endurecida, de limites precisos, indolor, sem sinais flogísticos, a qual foi biopsiada. O laudo anatomo-patológico revelou extensas áreas de necrose liquefativa com acúmulo de neutrófilos, ocasional esboço de lesão granulomatosa epitelióide e folículos linfóides reativos, compatível com tuberculose escrofulosa, sendo reiniciado esquema tríplice. No 10º dia de tratamento, a criança apresentou pneumonia em lobos superior e médio do pulmão direito. Foram utilizados vários esquemas antimicrobianos, sem obter melhora. Por este motivo, após 26 dias de esquema tríplice habitual, o mesmo foi substituído por ciprofloxacina, estreptomicina, etambutol e pirazinamida.

Com 1 ano e 10 meses, peso: 10 kg (percentil < 5), após 65 dias de uso

1 - Acadêmico de Medicina da UFJF.

2 - Cirurgião do tórax, doutor em cirurgia, chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário de Juiz de Fora (HU-UFJF), professor adjunto do Departamento de Cirurgia da UFJF.

3 - Cirurgião do tórax, professor assistente do Departamento de Cirurgia da UFJF. Professor da disciplina de Cirurgia Torácica da UFJF.

4 - Doutora em Patologia, professora adjunta do Departamento de Patologia da UFJF.

5 - Especialista em Pneumologia Pediátrica, professora substituta de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFJF, Doutora em Medicina (Pediatria) pela UFMG.

Tabela 1

Resultados de exames laboratoriais

EXAME	CASO 1			CASO 2	REFERÊNCIA
Hemoglobina (g/dl)	6,5	11,0	11,7	14,0	12-17
Hematócrito (%)	21,9	35,0	35,0	41,4	37-54
Leucometria global	3.600	40.300	7.900	13.700	5.000-10.000
Linfócitos (%)	10	68	20	35	20-35
Segmentados (%)	31	86	55	57	58-66
Bastões (%)	0	3	0	1	0-1
Metamielócitos (%)	0	1	0	0	0-1
Monócitos (%)	1	18	4	9	4-8
Eosinófilos (%)	0	2	4	15	2-4
Plaquetas (10 ³ mm ³)	85	439	320	371	150 400
Hemocultura	negativa	Salmonella	NR	NR	
Urocultura	negativo		NR	NR	
Anti-HIV	negativo		negativo		negativo
Cloretos no suor (mEq/L)	12 e 18	31 e 25	10 e 10	34 e 42	< 60
Imunoglobulina A (mg/dl)	66,7	136,9	230,0	398,5	12-104
Imunoglobulina G (mg/dl)	969,4	1.017,6	1.838,0	2.025,0	282-1.115
Imunoglobulina M (mg/dl)	163,3	220,0	257,0	342,0	40-156
PPD (mm)	0 (zero)		0 (zero)	0 (zero)	
IgA para tuberculose (U)	NR		334,8	418,4	< 350
NBT * espontâneo (%)	0 (zero)	6,0	2,0	2,5	≥ 10
Contagem linfócitos B (%)	59,3	Ref: 11 – 45	27,8	Ref: 9 – 29	Conforme
Contagem linfócitos T (%)	35,4	Ref: 55 – 88	67,5	Ref: 65 – 84	Idade ⁶
Complemento C3 (mg/dl)	132,0		145,8		84-193
Complemento C4 (mg/dl)	22,7		56,0		24-40

das drogas anti-tuberculosas supra citadas, a criança apresentou nova pneumonia. Nesta época foi iniciada amoxicilina profilática. Foram realizados diversos exames para investigação diagnóstica (tabela 1), além de nova tomografia computadorizada de tórax que mostrava extensa consolidação do lobo inferior direito, com broncograma aéreo e linfonodomegalia sub-carinal. Foi realizada biópsia pulmonar, enviada ao Serviço de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo diagnosticada DGC.

Após uso de antimicrobiano profilático (amoxicilina, inicialmente, e, após, sulfametoxazol-trimetoprim), a criança manteve-se em boas condições gerais por sete meses, sendo o problema controlado ambulatorialmente. Aos dois anos e seis meses, foi reinternada com septicemia (febre por 20 dias, vômitos biliosos, distensão abdominal, icterícia, fígado a 12 cm do RCD e baço a 9 cm do RCE). A ultra-sonografia apresentava discreto derrame pleural à direita, sem evidência de abscessos abdominais ou ascite. Recebeu ceftriaxone e clindamicina, posteriormente cefepime e metronidazol. A hemocultura foi positiva para *Salmonella sp.* Evoluiu a óbito no quarto dia de internamento.

Caso 2

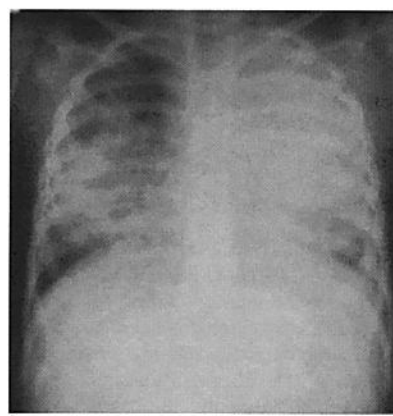
Criança do sexo feminino, branca, natural e residente em Barão de Monte Alto - MG, peso: 14 kg (percentil 25), foi internada no HU/UFJF aos três anos e 10 meses com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia bacteriana (Figura 2), sendo tratada com oxacilina, ceftazidima e amicacina por 15 dias. Na história patológica pregressa, havia relato de pneumonias de repetição no último ano, já tendo sido internada, no total, por cinco vezes. Aos quatro anos de idade, retornou com febre alta (39,5° C), tosse produtiva, taquidispnéia (40 irm) e fígado a três cm do RCD. Foi prescrito cefaclor, porém, após sete dias, necessitou de reinternação por 22 dias devido a quadro clínico-radiológico de pneumonia bacteriana em lobos inferior direito, médio e superior esquerdo. A tomografia computadorizada de tórax revelou bronquiectasias em lobo médio e língula. Após a alta hospitalar, iniciou sulfametoxazol-trimetoprim profilática, mantendo-se estável por dois meses, quando foi reinternada com pneumonia e abscessos cutâneos, estes últimos com cultura positiva para *Serratia sp.* Na investigação de pneumopatia de repetição (tabela 1), foi diagnosticado DGC, com NBT espontâneo de 2,5%. A paciente se encontra em controle, sem intercorrências do quadro respiratório.

Discussão

A DGC cursa com infecções piogênicas crônicas e recorrentes manifestando-se já nos primeiros anos de vida¹ e, uma série de infecções

Figura 2

Broncopneumonia



atípicas são características da deficiência enzimática, como pneumonias (79%), abscessos (68%) em sítios variados (subcutâneos, hepáticos, pulmonares, dentre outros), adenites supurativas (53%), osteomielite (25%) e bacteremia/fungemia (18%). Cerca de 41% das pneumonias são causadas por *Aspergillus* e 18% das bacteremias são causadas por *Salmonella sp.*⁶, como ocorrido no caso 1. Pneumonias de repetição em diferentes lobos, hepatoesplenomegalia e abscessos cutâneos foram aspectos característicos desta doença nos pacientes.

Alguns achados laboratoriais inespecíficos podem ser vistos na DGC, como anemia hipocrômica microcítica e hipergamaglobulinemia^{1,4}, presentes em ambos os casos, além de hipercomplementemia no caso 1, provavelmente, devido a infecções de repetição.

Na DGC, a clínica sugestiva associada ao teste nitrobluetetrazolium (NBT) positivo constituem elementos de grande valor para o esclarecimento diagnóstico. O teste NBT é de fácil execução, tem baixo custo (15 a 25 reais), sendo o método de referência para a triagem da DGC^{1,4}. Porém, resultado falso negativo pode ocorrer, tornando necessária a utilização de testes quantitativos para avaliação da função oxidativa dos fagócitos^{2,5}.

Devido ao prognóstico reservado - 76% evoluem a óbito antes dos 7 anos e 85% antes dos 12 anos -¹, deve-se atentar para o diagnóstico e tratamento precoce, visando a prevenir complicações potencialmente letais e maior sobrevida para os pacientes⁶.

A utilização de radiografias de tórax a cada controle clínico e tomografia computadorizada nos pacientes febris com DGC têm sido sugeridas para o diagnóstico precoce das complicações⁵.

A terapia antimicrobiana profilática com sulfametoxazol-trimetoprim e o gama-interferon têm se mostrado úteis para o controle das manifestações da doença, reduzindo a frequência de infecções graves^{3,6}. O trans-

plante de medula óssea é a melhor opção de tratamento, apesar da grande dificuldade de doador compatível, uma vez que a imunidade celular não se encontra comprometida nesta afecção¹.



SUMMARY

CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PNEUMONIAS IN CHILDHOOD

The authors report two cases of Chronic Granulomatous Disease, primary immunodeficiency of the fagocitary system, in children of 2 and 4 years old, both with recurrent pneumonia and cutaneous abscesses. In the first case, Salmonella sp septicemia was fatal and the second one is being followed by the outpatient facility using antibiotic prophylaxis. The NBT test is the reference method to screen this disease and should be included in the preliminary assessment. It should be emphasized the importance of including Chronic Granulomatous Disease in the differential diagnosis of repetitive lung infections, specially if associated with uncommon microorganisms.

KEY WORDS

Chronic granulomatous disease. Pneumonia. Abscess.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bellinati-Pires R, Araujo M I A S, Grumach A S. Deficiências do sistema fagocitário. In: Carneiro-Sampaio M M S, Grumach A S, eds. *Alergia e imunologia em pediatria*. 1 ed. São Paulo: Sarvier, 1992; 157-168.
- 2 - Bellinati-Pires R, Sato M N. Avaliação laboratorial da resposta imune. In: Carneiro-Sampaio M M S, Grumach A S, eds. *Alergia e imunologia em pediatria*. 1 ed. São Paulo: Sarvier, 1992; 220-225.
- 3 - Cale C, Jones A, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:351-5.
- 4 - Carneiro-Sampaio M M S. Imunodeficiências. In: Rozov T, ed. *Doenças pulmonares em pediatria*. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1999; 398-9.
- 5 - Segal B H, Leto T L, Gallin J I, Malech H L, Holland S M. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000; 79:170-200.
- 6 - Winkelstein J A, Marino M C, Johnston R B, Boyle J, Curnutte J, Buckley R H, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000; 79:155-69.