

La organización internacional que trabaja para mejorar
la calidad de vida de las personas
con inmunodeficiencias primarias.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Copyright © 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

El libro "The Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"
del que se ha obtenido este material ha sido desarrollado por la Immune Deficiency
Foundation y financiado por Baxter Healthcare Corporation.

ALA
Tipolitografica
ARONA www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA
CRÓNICA

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Esta publicación ha sido posible gracias a una generosa subvención educativa de CSL Behring

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

Este folleto está pensado para el uso de pacientes y de sus familias y no reemplaza los consejos de un inmunólogo clínico.

Enfermedad Granulomatosa Crónica



Tambien disponible:

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

SÍNDROME DE HIPERIgM

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

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



ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una enfermedad genéticamente determinada (heredada) caracterizada por la incapacidad de las células fagocíticas (también llamadas fagocitos) para producir peróxido de hidrógeno y otros oxidantes necesarios para destruir ciertos microorganismos.

DEFINICIÓN

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una enfermedad genéticamente determinada (heredada) caracterizada por la incapacidad de las células fagocíticas (también llamadas fagocitos) de producir peróxido de hidrógeno y otros oxidantes necesarios para destruir ciertos microorganismos. Como consecuencia de este defecto de las células fagocíticas en su función destructora, los pacientes con EGC tienen una mayor propensión a las infecciones causadas por ciertas bacterias y hongos. Esta enfermedad también está relacionada con la acumulación excesiva de células inmunes en abscesos llamados granulomas (de ahí el nombre de la enfermedad) que se forman en los puntos de infección u otras zonas inflamadas.

El término "fagocítica" (del griego "phagein", "comer") es un término general utilizado para describir cualquier glóbulo blanco que pueda rodear e ingerir microorganismos en pequeñas vesículas rodeadas de membrana que introduce en su interior. Estas vesículas membranosas (también llamadas fagosomas) contienen enzimas digestivas y otras sustancias antimicrobianas. En general, existen dos grandes categorías de células fagocíticas en la sangre, los neutrófilos y los monocitos. Los neutrófilos (también llamados granulocitos o leucocitos polimorfonucleares [PMNs], por sus siglas en inglés) comprenden entre el 50% y el 70% de los glóbulos blancos de la sangre y son los primeros que responden en caso de infección por bacterias u hongos. Los neutrófilos tienen una vida muy corta y viven solamente unos tres días en los tejidos una vez que han destruido los microorganismos. Los monocitos son el otro tipo de fagocitos, que representan entre el 1% y el 5% por ciento de los glóbulos blancos que circulan por la sangre. Los monocitos que se introducen

en los tejidos pueden vivir un tiempo prolongado y se convierten lentamente en células llamadas macrófagos o células dendríticas, que contribuyen a combatir las infecciones.

Los fagocitos se parecen mucho a las amebas, pues pueden cambiar de forma fácilmente y desplazarse desde los vasos sanguíneos hasta el interior de los tejidos, introduciéndose con facilidad entre otras células. Pueden detectar la presencia de bacterias o de hongos patógenos que causan infecciones en los tejidos y, a continuación, desplazarse rápidamente hacia el punto de infección. Cuando los fagocitos llegan al punto de infección se acercan al microorganismo e intentan envolverlo y contenerlo en el interior de un trozo de membrana que forma una especie de burbuja. Se trata de una vesícula membranosa en el interior de la célula llamada fagosoma. A continuación, el fagocito recibe una señal que le hace enviar diversos enzimas digestivas y otras sustancias antimicrobianas al interior del fagosoma. También produce peróxido de hidrógeno y otros oxidantes tóxicos que se segregan directamente dentro del fagosoma. El peróxido de hidrogeno se combina con las otras sustancias para destruir y digerir el microbio infeccioso.

Aunque los fagocitos de pacientes con EGC pueden desplazarse con normalidad hacia los puntos de infección, ingerir microbios e incluso enviar enzimas digestivas y otras sustancias antimicrobianas al fagosoma, carecen de la maquinaria enzimática necesaria para producir peróxido de hidrógeno y otros oxidantes. Por tanto, los fagocitos de los pacientes con EGC pueden defender el organismo contra ciertos tipos de infección, pero no contra aquellos cuyo control requiere específicamente peróxido de hidrógeno. Este defecto de las defensas contra las infecciones se limita sólo a ciertos tipos de bacterias y hongos. Los pacientes con EGC presentan una inmunidad normal contra la mayoría de los virus y contra ciertos tipos de bacterias y hongos. Es por este motivo que los pacientes con EGC no sufren infecciones todo el tiempo. De hecho, pueden transcurrir meses y años sin que sufran infecciones y, a continuación, atravesar períodos de infecciones graves que hacen peligrar su vida a causa de microbios cuyo control requiere especialmente el peróxido de hidrógeno. Los pacientes con EGC producen cantidades y tipos normales



de anticuerpos, de manera que a diferencia de quienes padecen defectos hereditarios en las funciones de los linfocitos, los pacientes con EGC no son particularmente susceptibles a los virus.

En resumen, las células fagocíticas de los pacientes con EGC no pueden producir peróxido de hidrógeno, pero, por lo demás, mantienen otros muchos tipos de actividades antimicrobianas. De ahí que los pacientes con EGC sean propensos a las infecciones de un subconjunto especial de bacterias y hongos. Tienen una producción de anticuerpos normal, funciones normales en sus células T y un sistema del complemento normal; en definitiva, casi todo el resto de su sistema inmunológico es normal.

CUADRO CLÍNICO

Por lo general, los niños con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) nacen sanos. Más adelante, en algún momento de sus primeros meses o años de vida, pueden desarrollar infecciones bacterianas o fúngicas recurrentes. La presentación clínica más común de la EGC en la infancia es una infección de piel o huesos por unas bacterias llamadas *Serratia marcescens*. De hecho, cualquier niño que presente una infección grave de tejidos blandos o huesos por este microorganismo en particular suele someterse a una prueba para diagnosticar la EGC. Asimismo, si un niño sufre una infección por un hongo poco común llamado *Aspergillus*, también se le suele hacer esta prueba.

Las infecciones en pacientes con EGC pueden afectar cualquier sistema de órganos o tejidos del cuerpo, pero la piel, los pulmones, los nódulos linfáticos, el hígado, los huesos y, en ocasiones, el cerebro son los puntos de infección habituales. Las lesiones infectadas pueden presentar supuración prolongada, dificultad para sanar y cicatrices residuales. Las infecciones de los ganglios linfáticos son un problema común en los enfermos de EGC y a menudo para curar la infección se precisan drenajes o la extirpación quirúrgica de los ganglios afectados.

La neumonía es un problema común y recurrente en los pacientes con EGC. Casi el 50% de las neumonías de los pacientes con EGC están provocadas



por hongos, particularmente al *Aspergillus*. Otros microorganismos como *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* y *Nocardia* también suelen ser causas comunes de la neumonía. Las neumonías por hongos pueden surgir muy lentamente, causando en un principio apenas una sensación general de cansancio y sólo más tarde provocando tos y dolor de pecho. Sorprendentemente, muchas neumonías por hongos no causan fiebre en las primeras fases de la infección. En cambio, las infecciones por bacterias suelen presentarse de forma aguda, con fiebre y tos. La *Nocardia* en particular causa fiebre alta y puede dar lugar a abscesos en los pulmones que pueden destruir partes del tejido pulmonar. Como las neumonías pueden ser causadas por un gran número de microorganismos diferentes y es importante detectar estas infecciones pronto y tratarlas agresivamente por un periodo de tiempo prolongado, es fundamental buscar atención médica rápidamente. Debe existir un umbral bajo de gravedad para realizar radiografías de pecho o incluso de tomografías computarizadas (TAC) del pecho, seguidas de otros procedimientos de diagnóstico a fin de obtener un diagnóstico específico. El tratamiento requiere a menudo la administración de más de un antibiótico y para curar una infección pueden ser necesarias muchas semanas de antibióticos.

Los pacientes con EGC también pueden sufrir abscesos en el hígado. Pueden presentarse con malestar general, pero a menudo se asocian a dolores leves sobre la zona del hígado o del abdomen. Se requieren imágenes de escáner para el diagnóstico, así como una biopsia para determinar el organismo que causa el absceso. El estafilococo causa cerca del 90% de los abscesos de hígado. En ocasiones, los abscesos del hígado no forman una bolsa de pus grande, fácil de drenar, sino bultos duros llamados granulomas, así como múltiples abscesos diminutos en el hígado. La curación de esta masa sólida de infección puede requerir su extirpación quirúrgica.

La osteomielitis (infección de los huesos) afecta frecuentemente a los huesos pequeños de las manos y los pies, pero también puede afectar la columna vertebral, particularmente en casos de infecciones que se extienden desde los pulmones, como las de hongos, como el *Aspergillus*.



Existe un gran número de nuevos y potentes antibióticos antibacterianos y antimicóticos, muchos de los cuales son muy activos en forma oral, que tratan las infecciones de EGC. Debido a esto, se han registrado importantes mejoras en el índice de curación sin que se produzcan daños orgánicos significativos a causa de la infección. Sin embargo, esto requiere un diagnóstico precoz de la infección y la administración prolongada de antibióticos.

Algunas infecciones pueden dar lugar a la formación de masas infectadas de tejido inflamado muy localizadas. En algunos casos, estas inflamaciones pueden provocar una obstrucción del tracto intestinal o urinario. Estas inflamaciones por lo general contienen masas microscópicas de células llamadas granulomas. De hecho, la formación de granulomas es lo que da nombre a la enfermedad. Los granulomas pueden formarse también sin una causa infecciosa clara y ocasionar obstrucciones repentinas del sistema urinario en niños de corta edad. De hecho, alrededor del 20% de los pacientes con EGC desarrolla algún tipo de inflamación intestinal como consecuencia de los granulomas de la EGC y, en algunos casos, no se distingue de la enfermedad de Crohn.

DIAGNÓSTICO

Dado que el tipo genético de EGC más común sólo afecta a los niños varones, se puede dar por sentado erróneamente que la EGC no puede afectar a las niñas. Sin embargo, hay varios tipos genéticos de EGC y algunos afectan a las niñas. De hecho, cerca del 15% de todos los enfermos de EGC son niñas.

La gravedad de la EGC puede variar y hasta cierto punto influye la casualidad en el momento en que un paciente con EGC desarrolle una infección grave. Por este motivo puede haber algunos pacientes con EGC que no presenten infecciones que hagan pensar en la enfermedad hasta que han llegado al final de la adolescencia o incluso a la edad adulta. Si bien es más común que se produzcan infecciones que permitan el diagnóstico en la primera infancia, sorprendentemente la edad media a la que se diagnostica la EGC en varones es de tres años, y a las mujeres a los siete años. Es importante que los pediatras e internistas al cuidado de adolescentes y adultos jóvenes no descarten completamente la posibilidad de un diagnóstico de EGC en pacientes



adultos jóvenes que enfermen de neumonía por un microorganismo tan poco habitual como el hongo *Aspergillus*. Cualquier paciente, de cualquier edad, que presente neumonía por *Aspergillus*, *Nocardia* o *Burkholderia cepacia*, neumonía o abscesos del hígado por estafilococos, o infección de huesos por *Serratia marcescens* debería someterse a una prueba para descartar la EGC. Estas son las combinaciones habituales de microorganismos y puntos de infección que suelen conducir a una prueba de EGC. En cambio, el mero hecho de tener de vez en cuando alguna infección por estafilococos en la piel no es particularmente un signo especial de EGC, como tampoco lo son las infecciones recurrentes del oído medio, aunque los enfermos de EGC también pueden sufrir estas dolencias.

La prueba más exacta y eficaz para diagnosticar la EGC es medir la producción de peróxido de hidrógeno en las células fagocíticas. El peróxido de hidrógeno producido por células fagocíticas normales oxida un compuesto llamado dihidrorodamina, que al oxidarse se torna fluorescente, lo que permite su medición con instrumentos sofisticados. En cambio, las células fagocíticas de pacientes con EGC no pueden producir suficiente peróxido de hidrógeno para que la dihidrorodamina se torne fluorescente. Hay otros tipos de pruebas que aún se utilizan para diagnosticar EGC, como la de nitroazul de tetrazolio (NBT, por sus siglas en inglés). El NBT es una prueba visual en la que los fagocitos que producen oxidantes adquieren un color azul y se analizan manualmente a través del microscopio. Es una prueba que, al depender más de una evaluación subjetiva humana, puede producir falsos negativos y, de vez en cuando, dejar pasar el diagnóstico de la EGC en pacientes con formas leves de la enfermedad, cuyas células pueden adquirir un ligero color azulado aunque en realidad no son normales.

Una vez realizado el diagnóstico de EGC, hay algunos laboratorios especializados que pueden confirmar el subtipo genético de la enfermedad.

PATRÓN DE HERENCIA

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una enfermedad determinada genéticamente y, por tanto, puede ser heredada o transmitida en



las familias. Existen dos patrones de transmisión. Una forma de la enfermedad afecta a cerca del 75% de los casos y se hereda como rasgo recesivo ligado al cromosoma X, es decir que se transmite por defectos en este cromosoma. Otras tres formas de la enfermedad se heredan de forma autosómica recesiva. Se transmiten en cromosomas distintos al X. Es importante comprender el tipo de herencia, para que las familias pueden comprender por qué el niño se ha visto afectado, el riesgo de que hijos posteriores se vean afectados y las repercusiones para otros miembros de la familia.

TRATAMIENTO

Un importante pilar de la terapia es el diagnóstico precoz de la infección y la administración inmediata y agresiva de los antibióticos apropiados. Puede ser necesario aplicar una terapia inicial con antibióticos dirigidos a los organismos infecciosos más probables mientras se espera el resultado de los cultivos. Es importante llevar a cabo una búsqueda rigurosa de la causa de la infección, para determinar la sensibilidad del microorganismo a los antibióticos. Los antibióticos intravenosos son generalmente necesarios para tratar infecciones graves en pacientes con EGC, aunque la mejora clínica puede no ser obvia durante varios días a pesar del tratamiento con los antibióticos apropiados. En el pasado, se han realizado transfusiones de granulocitos en algunos pacientes con EGC cuando la terapia agresiva de antibióticos no ha dado resultado y la infección ha puesto en peligro la vida del enfermo. Afortunadamente, por lo general ya no son necesarias gracias a la disponibilidad de nuevos antibióticos antibacterianos y antimicóticos más potentes.

Algunos pacientes con EGC sufren infecciones con tanta frecuencia, especialmente cuando son niños, que habitualmente se recomienda la administración diaria continua de antibióticos orales (profilaxis). Los pacientes con CGD que reciben antibióticos profilácticos pueden atravesar períodos sin infecciones e intervalos prolongados entre infecciones serias. El antibiótico más eficaz para prevenir las infecciones bacterianas en pacientes con EGC es una fórmula que combina trimetoprim -y sulfametoxazol-, a veces llamada cotrimoxazol, o conocida por sus nombres de marca Bactrim or Septrin. Este medicamento reduce en casi un 70% la frecuencia de las infecciones



bacterianas. Se trata de un agente seguro y eficaz para los pacientes con EGC porque proporciona protección contra la mayoría de los patógenos bacterianos que causan infecciones en la EGC, pero no tiene mucho efecto sobre la flora intestinal, dejando intacta la mayor parte de las bacterias protectoras de los intestinos. El otro aspecto importante sobre la profilaxis con cotrimoxazol es que su eficacia no parece disminuir con el tiempo. Esto se debe a que las bacterias contra las que protege a los enfermos de EGC no se encuentran normalmente en los pacientes, salvo en caso de una infección real. Por tanto, el antibiótico no suele producir resistencia en los microorganismos contra los que protege al enfermo.

Un producto sintetizado por el sistema inmunológico, el interferón gamma, se utiliza también para tratar a pacientes con EGC para reforzar su sistema inmunológico. Se ha comprobado que en los pacientes con EGC tratados con interferón gamma se reducen las infecciones en más de un 70% y cuando ocurren pueden ser menos graves. Los pacientes con EGC no carecen de interferón gamma y el interferón gamma no cura la enfermedad. Aumenta la inmunidad de varias formas que compensan parcialmente el déficit en la producción de peróxido de hidrógeno. El interferón gamma también puede tener efectos secundarios, como fiebre, pesadillas, cansancio y problemas de concentración. Los antipiréticos como ibuprofeno pueden ayudar. Algunos pacientes deciden no tomar interferón gamma porque no les gustan las inyecciones, por su alto coste o porque tiene efectos secundarios inaceptables. Existen algunas pruebas de que incluso dosis de interferón gamma menores de las recomendadas pueden brindar cierta protección contra las infecciones. Debido a esto, algunos expertos en estas enfermedades han sugerido que aquellos pacientes que han decidido no tomar interferón gamma por alguna de las razones antes mencionadas, primero deberían al menos considerar tomar dosis menores o menos frecuentes. En particular, los efectos secundarios suelen depender de la dosis, y pueden reducirse o eliminarse disminuyendo la cantidad de interferón gamma hasta alcanzar la dosis que probablemente seguirá brindando profilaxis incluso con una cantidad menor o tomas menos frecuentes.



Más recientemente se ha demostrado que dosis diarias orales del agente antimicótico itraconazol puede reducir la frecuencia de las infecciones fúngicas en enfermos de EGC. La profilaxis máxima para la EGC supone un tratamiento con dosis diarias de cotrimoxazol e itraconazol juntos, además de inyecciones de interferón gamma tres veces a la semana. Con este régimen, el índice de infección en pacientes con EGC se reduce a una media de una infección grave aproximadamente cada cuatro años. Por supuesto, los factores genéticos y la casualidad pueden ocasionar que algunos enfermos de EGC tengan un mayor número de infecciones frecuentes y que otros pasen más de cuatro años sin sufrir infecciones.

La EGC puede curarse con un trasplante de médula ósea, pero la mayoría de los pacientes no optan por esta alternativa. Esto puede deberse a que no tienen un hermano HLA compatible, o porque les va bastante bien con el tratamiento convencional y no les parece apropiado asumir los riesgos relacionados con el trasplante. Sin embargo, es importante que el subconjunto de estos pacientes con problemas constantes de infecciones que pongan en peligro su vida sepa que el trasplante de médula puede ser una opción. La terapia génica aún no es una opción para curar la EGC. Sin embargo, algunos laboratorios están trabajando en esta nueva terapia, y la terapia génica podría llegar a ser una opción en el futuro.

Muchos médicos sugieren que la natación debería limitarse a piscinas con agua muy clorada. Nadar en lagos de agua dulce, en particular, o en agua salada puede exponer a los pacientes a microorganismos que no son virulentos (o infecciosos) en personas normales, pero que pueden serlo para estos enfermos. El *Aspergillus* suele detectarse en muchas muestras de marihuana, así es que los pacientes con EGC no deben fumarla. Un gran peligro para los enfermos con EGC es la manipulación del mantillo (del que se hace con corteza de árboles); este tipo de exposición es la causa de una neumonía por inhalación de *Aspergillus* que afecta a todo el pulmón y puede amenazar la vida del enfermo. En las casas donde hay enfermos con una EGC no debe usarse nunca el mantillo, si es posible, y deben permanecer en el interior de sus viviendas cuando este compuesto se utilice en jardines cercanos. Una vez que el mantillo se coloca firmemente en el suelo y no se extiende o aplica



con el rastrillo, deja de ser tan peligroso para los enfermos con una EGC. Los pacientes también deben evitar mover pilas de estiércol o compost, cambiar plantas de maceta limpiar áticos o garajes, derribar tabiques para reformas, permanecer en lugares con mucho polvo, o hierba o heno putrefacto o con moho (o viajar en camiones de plataforma al aire libre). Ya que el tratamiento precoz de las infecciones es muy importante, se recomienda a los pacientes consultar a su médico incluso en caso de infecciones menores.

PRONÓSTICO

La calidad de vida de muchos pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) ha mejorado sorprendentemente, gracias al conocimiento de las anomalías de las células fagocíticas y al reconocimiento de la necesidad de administrar una terapia temprana y agresiva de antibióticos cuando ocurre la infección. Se han conseguido mejoras sorprendentes en los últimos 20 años en relación con la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad. La gran mayoría de niños con EGC tienen esperanzas de llegar a la vida adulta y muchos de ellos, como adultos, mantienen puestos de responsabilidad, contraen matrimonio y tienen hijos. Sin embargo, muchos pacientes con EGC siguen teniendo riesgos importantes de contraer infecciones, de modo que deben seguir un tratamiento de profilaxis y mantenerse alerta para obtener un diagnóstico y un tratamiento precoz de posibles infecciones. Es posible que los pacientes con EGC necesiten hospitalizaciones recurrentes, ya que a menudo hay que realizar un gran número de pruebas para localizar el punto y las causas exactas de la infección, y a menudo es necesario administrar antibióticos por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones graves. Los periodos de tiempo sin recaídas aumentan con la toma de antibióticos profilácticos y los tratamientos con interferón gamma. Las infecciones graves suelen ser menos frecuentes cuando los pacientes llegan a la adolescencia. Una vez más, se debe hacer hincapié en el hecho de que muchos pacientes con EGC terminan la enseñanza secundaria, estudian en la universidad y llevan vidas relativamente normales.