

BMJ Best Practice

Doença granulomatosa crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jun 28, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	31
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	33
Recursos online	35
Nível de evidência	36
Referências	37
Imagens	43
Aviso legal	46

Resumo

- ◇ Causada pela deficiência genética de componentes da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, que é necessária para a destruição eficaz pelo fagócito.
- ◇ Resulta em infecções fúngicas e bacterianas graves e recorrentes, mais comumente por *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Serratia marcescens* e *Burkholderia cepacia*.
- ◇ As infecções incluem pneumonia, abscessos superficiais e profundos, linfadenite e osteomielite.
- ◇ A profilaxia antibiótica e o tratamento precoce das infecções são muito importantes.
- ◇ O transplante de células-tronco hematopoiéticas deve ser realizado precocemente, se houver doadores de antígeno leucocitário humano (HLA) genotipicamente compatível.
- ◇ A terapia gênica somática é eficaz pelo menos transitoriamente para a restauração da atividade de NADPH oxidase.

Definição

A doença granulomatosa crônica é uma imunodeficiência primária rara causada por defeitos genéticos nos componentes do complexo NADPH oxidase. A NADPH oxidase é responsável pela destruição adequada pelo fagócito por meio da produção de superóxido e regulação do teor iônico no fagossomo. Consequentemente, os pacientes afetados sofrem graves infecções fúngicas e bacterianas recorrentes, mais comumente por *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Serratia marcescens* e *Burkholderia cepacia*, assim como respostas inflamatórias anormais que resultam na formação de granuloma.^{[1] [2]}

Epidemiologia

Nos EUA, Europa e Japão, a incidência estimada está entre 1 em 200,000 e 1 em 250,000 dos nascidos vivos.^{[3] [4]} Um registro no Reino Unido indicou uma prevalência de 8.5 por milhão para os anos de 1980 a 1989 e 7.5 por milhão de 1990 a 1999.^[13] Os homens são predominantemente afetados, pois a maioria dos casos está ligada ao cromossomo X (aproximadamente 65% a 70% dos casos).^{[3] [4] [14] [15]} Praticamente 40% dos pacientes nos EUA são diagnosticados antes de 1 ano de idade; a maioria dos pacientes é diagnosticada aos 5 anos de idade.^[3] No Reino Unido, a idade mediana de diagnóstico é de 2.7 anos.^[13] A condição pode permanecer não diagnosticada até a idade adulta, com a maioria dos diagnósticos tardios apresentando formas autossômicas recessivas da doença.^{[3] [4]}

Etiologia

A doença granulomatosa crônica é causada por mutações nos genes que codificam as subunidades do complexo nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH oxidase). A doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X é causada pelos defeitos genéticos no gene que codifica a subunidade gp91phox da NADPH oxidase, localizada no cromossomo Xp21.1.^{[1] [2]} Em casos raros, mulheres com padrões distorcidos de inativação do cromossomo X podem se apresentar com doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X. A forma autossômica recessiva decorre das mutações nos genes que codificam 4 das subunidades da NADPH oxidase: p22phox, p47phox, p67phox ou p40phox, localizadas nos cromossomos 16, 7, 1 e 22, respectivamente.^{[1] [2] [16]} As mutações do gene da subunidade p47phox constituem a causa autossômica recessiva mais comum, seguidas por defeitos nas subunidades p67phox e p22phox e, como descrito mais recentemente, na subunidade p40phox.^[2]

Fisiopatologia

O complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (neutrófilos e fagócitos mononucleares como macrófagos) é utilizado pelos fagócitos para gerar o superóxido, importante para a destruição microbiana eficaz pelos fagócitos. Duas subunidades, gp91phox e p22phox, coexistem no plasma do fagócito e nas membranas dos grânulos fagocíticos e formam o flavocitocromo b558. Três outras subunidades do complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase) coexistem no citosol: p40phox, p47phox e p67phox. Esse complexo citosólico localiza a estrutura b558 do citocromo após a ativação do fagócito, juntamente com Rac2. Todo esse complexo gera o superóxido, usando o NADPH como o doador de elétron. Os elétrons são transportados através da membrana do fagossomo e para o oxigênio no fagossomo.

Em decorrência do defeito na atividade do NADPH, os fagócitos não conseguem gerar o superóxido. O superóxido, produzido pelo complexo NADPH oxidase, é postulado para auxiliar inicialmente na alcalinização do potencial hidrogeniônico (pH) do fagossomo. Acoplado com fluxos de íons compensatórios em resposta a uma carga eletronegativa gerada através da membrana do vacúolo, o pH alcalinizado otimiza as condições das proteases microbidas (por exemplo, elastase, catepsina G) liberadas pelos grânulos primários.[17] [18] Esta teoria ajuda a explicar a suscetibilidade à infecção por organismos negativos para catalase, como *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus nidulans* (artificialmente modificados) em modelos de camundongo.[19] [20] A incapacidade de realizar explosão oxidativa também torna os neutrófilos incapazes de formar armadilhas extracelulares neutrofílicas, o que prejudica ainda mais sua atividade antibiótica.[21] Inflamação repetida pode causar a formação extensa de granuloma na pele, pulmões, linfonodos, fígado ou ossos, o que pode obstruir os tratos gastrointestinal e geniturinário. Pacientes com atividade residual da NADPH oxidase apresentam melhor evolução clínica, independentemente do subtipo.[22]

[Fig-1]

Classificação

Subtipos de doença granulomatosa crônica[1] [2]

- Ligado ao cromossomo X
- Autossômica recessiva

Prevenção secundária

Aconselhamento pré-natal é importante. É recomendado que membros de uma família com pacientes afetados realizem o rastreamento para a doença ou condição de portador. Este exame é realizado por meio de ensaios laboratoriais e/ou testes genéticos. O exame intrauterino é possível com aconselhamento com relação à genética pré-implantação. Para os pacientes afetados, a prevenção de complicações infecciosas inclui a profilaxia antibiótica com ou sem a administração de gamainterferona. A vacinação de BCG deve ser evitada.[83]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 1 ano de idade apresenta história de redução da ingestão oral e da atividade há vários dias, com um novo episódio de febre. Sua história médica pregressa é significativa para 2 episódios de abscesso perirretal. O exame físico revela uma criança aparentando estar levemente doente, sem sofrimento agudo, com redução dos murmúrios vesiculares no campo pulmonar superior direito.

Caso clínico #2

Uma menina de 4 anos de idade, filha de progenitores consanguíneos, apresenta-se com história de 3 dias de dor e edema no lado direito do pescoço. Ela está afebril. A história médica pregressa inclui um abscesso de tecidos moles aos 2 anos de idade, com necessidade de incisão e drenagem. A cultura da lesão foi positiva para *Staphylococcus aureus*. O exame físico revela uma criança com boa aparência com um linfonodo de 3 cm x 2 cm ligeiramente quente e sensível na região cervical anterior direita.

Outras apresentações

Adolescentes e jovens adultos podem apresentar doença granulomatosa crônica, mas isso não é comum.^{[3] [4]} Uma causa incomum do aparecimento da condição é a infecção micobacteriana.^{[1] [3] [5]} Colite crônica (muitas vezes diagnosticada como doença inflamatória intestinal) ou sintomas de obstrução do trato gastrointestinal ou urinário podem preceder os sinais da infecção.^{[6] [7] [8] [9] [10] [11]} Em um estudo, 33% dos pacientes foram documentados com doença gastrointestinal e dor abdominal concomitante.^[6] O abscesso hepático causado pelo *Staphylococcus aureus*, especialmente se crônico ou recorrente, sugere um diagnóstico de doença granulomatosa crônica.^[12]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é feito tipicamente na infância após apresentação de infecções bacterianas e/ou fúngicas recorrentes.

História principal

Como o mecanismo de destruição de bactérias e fungos nos pacientes com doença granulomatosa crônica é falho, os pacientes geralmente apresentam uma história de infecções bacterianas ou fúngicas recorrentes.

Eles podem incluir:

- pneumonia
- abscessos de tecidos moles
- abscessos internos (especialmente hepáticos)
- infecções orais
- osteomielite
- adenite

- BCGosis
- obstrução ou infecções gastrointestinais (secundárias à formação de granuloma pós-infecção)
- infecções ou obstruções geniturinárias (após formação de granuloma pós-infecção) com sintomas que incluem urgência, dor no flanco, jato de urina fraco, dor ao urinar, urina com sangue
- infecções nasais crônicas
- infecções cutâneas (como furúnculos, impetigo, eczema complicado pela infecção, abscesso perianal)
- fadiga
- sintomas de colite (ou seja, diarreia às vezes sanguinolenta, dor abdominal, náusea e vômitos).

Uma história de infecção por *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Serratia marcescens* ou *Burkholderia cepacia* é mais comum e suspeita.[1] [3] [4] [27] Os pacientes em geral não apresentam suscetibilidade aumentada a *Candida* spp.,[28] embora esses organismos ocasionalmente tenham sido apontados como uma causa da morte.[27] Infecção disseminada após vacinação de BCG é bem descrita, e tuberculose não é incomum, principalmente em áreas endêmicas.[29]

Outra história pode incluir colite crônica, algumas vezes diagnosticada erroneamente como doença de Crohn, ou uma história de obstrução dos tratos gastrointestinal ou urinário decorrente da formação de granuloma.[4] [6] [7] [8] [9] [10] [11] É importante observar que as infecções cutâneas geralmente são frequentes e de difícil tratamento.

Os pacientes são tipicamente do sexo masculino e apresentam sinais e sintomas da doença antes dos 5 anos de idade. Geralmente, existe uma história familiar positiva de diagnóstico com doença granulomatosa crônica ou infecções multissistêmicas recorrentes.

Os pacientes geralmente apresentam sintomas leves, apesar da presença de infecção grave.

Pacientes portadoras das mutações do gp91phox geralmente apresentam úlceras bucais, história de lúpus discoide, erupções cutâneas e dor articular.[30] Além disso, eles descrevem com frequência sintomas gastrointestinais e alguns podem ter doença inflamatória intestinal.[31] Em casos raros, as pacientes podem apresentar-se com sequelas típicas (infecção e inflamação) da doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X como resultado de padrões de inativação distorcidos do cromossomo X.[32] Pacientes com deficiência no p47phox podem ter uma evolução clínica mais suave que os outros subtipos, mas esse não é necessariamente o caso.

Achados principais do exame físico

Os pacientes geralmente apresentam-se com infecção. O exame pode revelar sinais de infecção, embora os pacientes possam estar assintomáticos ou apenas aparentando estar ligeiramente doentes, apesar de se apresentarem uma infecção grave.[33] [34] [35] Na ausência de infecção, os achados do exame físico geral podem sugerir uma doença crônica, como crescimento insuficiente e linfadenopatia crônica e hepatoesplenomegalia.[33] [34]

Os sintomas podem incluir:

- febre
- achados clínicos de pneumonia (ou seja, tosse, febre, dispneia, exame pulmonar anormal)
- sinais explícitos de infecção cutânea, adenite, abscesso perianal ou abscesso de tecidos moles (ou seja, lesão cutânea vermelha, dor perianal)
- sinais de infecção oral

- cicatrização desfigurante da pele relacionada a drenagens de abscessos ou biópsias prévias
- lesões coriorretinianas
- hepatomegalia, esplenomegalia.

Exames laboratoriais e de imagem de rotina

Incluem exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, velocidade de hemossedimentação [VHS] e proteína C-reativa) e de imagem (tomografia computadorizada [TC], ultrassonografia, tomografia por emissão de pósitrons [PET]), juntamente com procedimentos para identificar o agente infeccioso. Os meios de diagnóstico atualmente utilizados para aspergilose invasiva têm baixa sensibilidade em pacientes com doença granulomatosa crônica.[28]

Anemia crônica é comum (Hb baixa, hematócrito baixo); VHS e proteína C-reativa podem estar elevadas durante a infecção. Mesmo que geralmente acredite-se que a VHS seja o indicador mais sensível de infecção, ela pode ser menos precisa porque tende a subir e a cair em relação aos processos inflamatórios crônicos, mesmo na ausência de infecção. Entretanto, marcadores inflamatórios também podem estar elevados com complicações inflamatórias, principalmente colite.

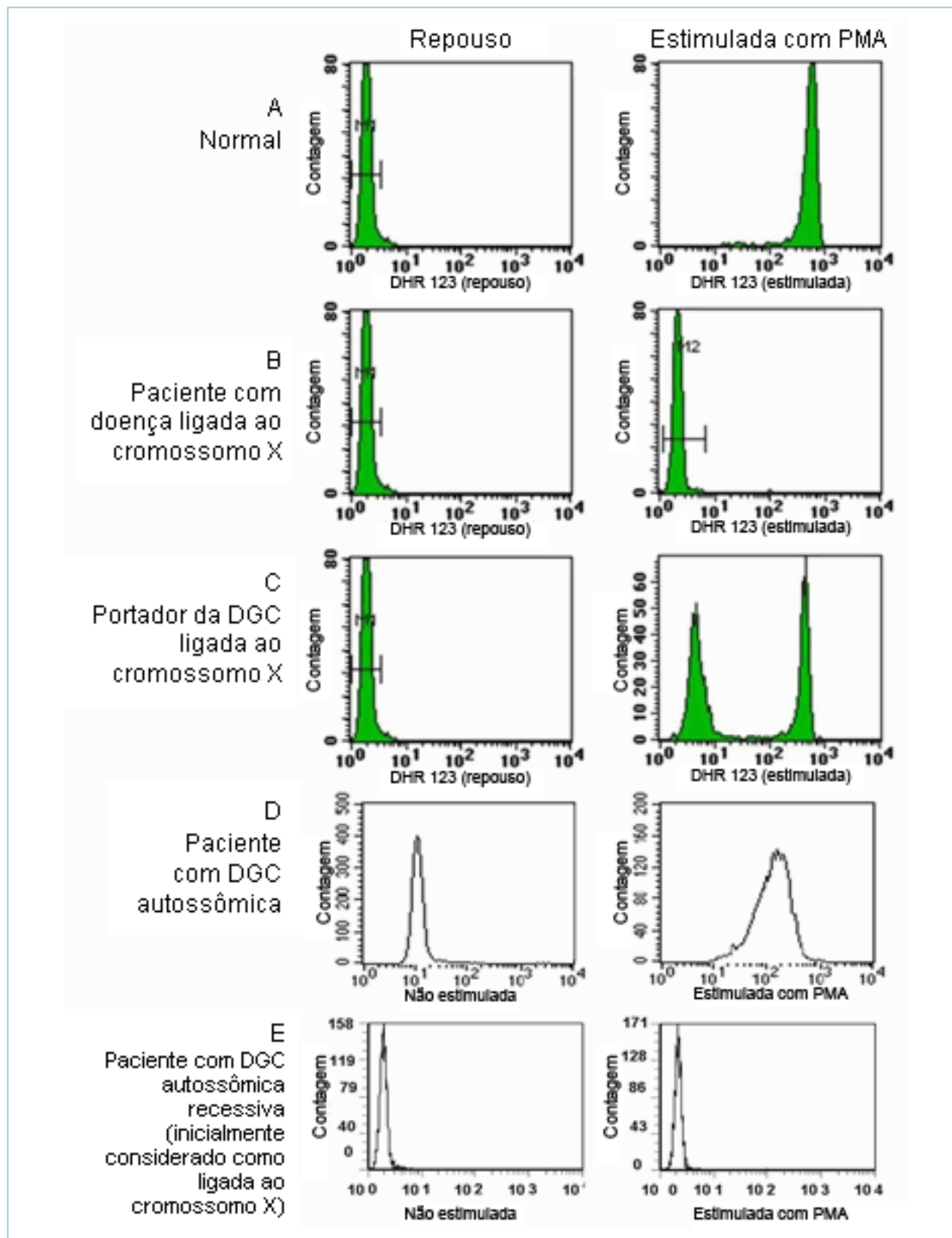
Durante a infecção ativa, imagens imediatas, como TC completa ou imagem por ultrassonografia, são úteis para localizar e avaliar a extensão da infecção. A PET com fluordesoxiglucose (FDG) F-18 de corpo inteiro é útil na diferenciação do processo infeccioso ativo de infecções anteriores ou lesões inflamatórias crônicas.[36] Endoscopia, sobretudo colonoscopia, podem ser necessárias para avaliar a atividade de colite inflamatória.

Exame confirmatório

Quando suspeita em um paciente com história médica consistente, o encaminhamento para um especialista é muito importante para o teste diagnóstico. O diagnóstico é feito tipicamente pela identificação da atividade de explosão oxidativa dos neutrófilos. O primeiro de 2 métodos comuns é o teste de nitroazul de tetrazólio (NBT), no qual os neutrófilos normais reduzem o nitroazul de tetrazólio para formazan, um pigmento azul-escuro visível no exame por microscópio.[37] [38] Os neutrófilos de pacientes com doença granulomatosa crônica não reduzem o nitroazul de tetrazólio.

O segundo método, o teste di-hidrorodamina (DHR) 123, utiliza a citometria de fluxo para detectar a oxidação da di-hidrorodamina 123 nos neutrófilos ativados. Este exame também diferencia entre as formas da doença: ligada ao cromossomo X e autossômica recessiva.[39] [40] [41] A forma ligada ao cromossomo X está tipicamente associada com uma ausência de explosão oxidativa excessivamente alta, enquanto que as mutações do p47phox são geralmente associadas com uma redução na alteração da di-hidrorodamina (DHR) e um histograma de base ampla. Outros exames confirmatórios incluem o Western blot e a análise da citometria de fluxo dos componentes individuais da NADPH oxidase (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase).

Após o diagnóstico de pacientes do sexo masculino por um desses métodos, recomenda-se o exame materno, uma vez que 17% dos pacientes com a doença ligada ao cromossomo X podem apresentar um padrão consistente com a mutação do p47phox, e os pacientes autossômicos recessivos algumas vezes apresentam uma ausência na atividade de explosão oxidativa.[39] Se a mãe não for uma portadora da doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X, o paciente do sexo masculino deverá se submeter aos testes genéticos para determinar o tipo de doença granulomatosa crônica.



Amostra de histogramas de di-hidrorodamina (DHR). Os neutrófilos foram incubados com di-hidrorodamina 123 (DHR 123) e então ativados com forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). Na ativação, a DHR 123 é oxidada para rodamina 123 altamente fluorescente nos neutrófilos normais. Os histogramas de pré-ativação são mostrados à esquerda e os histogramas de pós-ativação, à direita. O bloco A mostra a resposta normal, com um grande deslocamento para a direita da intensidade fluorescente média. O bloco B mostra um paciente com doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X com falta de explosão oxidativa detectável.

O bloco C mostra a mãe de um paciente afetado com 2 populações de neutrófilos, uma normal e uma com gp91phox mutado. O bloco D mostra o padrão típico observado em pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva. Pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva também podem mostrar raramente uma ausência na atividade de explosão oxidativa, como mostrado no bloco E.

Permissão do CCHMC clinical diagnostic immunology lab

Fatores de risco

Fortes

história familiar de doença granulomatosa crônica

- Pode haver uma história de doença granulomatosa crônica na família ou membros familiares com infecções recorrentes.
- Um terço dos casos ligados ao cromossomo X ocorre pela primeira vez.[3]

idade <5 anos

- A maioria dos pacientes é diagnosticada antes dos 5 anos de idade.[3]

sexo masculino

- A maioria dos pacientes é do sexo masculino, uma vez que a forma ligada ao cromossomo X é a mais comum.

inativação anormalmente distorcida do cromossomo X nos portadores da forma ligada ao cromossomo X

- Portadoras da doença ligada ao cromossomo X podem desenvolver complicações infecciosas, se <10% dos neutrófilos forem normais.[1] [3] [23] [24] [25]

Fracos

polimorfismos da mieloperoxidase e dos FCgammaRIIIb

- Os polimorfismos dos genes que codificam a mieloperoxidase e os FCgammaRIIIb estão associados ao risco elevado de complicações gastrointestinais.[26]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem: uma história familiar de doença granulomatosa crônica, sexo masculino, idade <5 anos.

história de infecções prévias (comum)

- Patógenos como *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Serratia marcescens* e *Burkholderia cepacia* ou infecções recorrentes por *Staphylococcus aureus* podem sugerir doença granulomatosa crônica.[1] [3] [15] [42]
- Os pacientes não apresentam suscetibilidade aumentada a *Candida* spp.[28]

dispneia (comum)

- Pode indicar infecção respiratória (por exemplo, pneumonia).

dor perianal (comum)

- Juntamente com constipação, dor ao sentar e antes de uma evacuação, e uma massa palpável, o paciente pode apresentar um abscesso perianal.

dor no flanco (comum)

- Pode indicar obstrução geniturinária secundária a massas granulomatosas.

lesões vermelhas da pele (comum)

- Saliências cutâneas podem indicar furúnculos, que são geralmente quentes, dolorosos e preenchidos com pus. Podem ainda ser um sinal de impetigo ou eczema infectado. Os pacientes podem ter foliculite por *Pityrosporum*.

exames torácicos anormais (comum)

- Uma redução nos murmúrios vesiculares e estertores pode indicar infecção respiratória (por exemplo, pneumonia).

calafrios (comum)

- Pode indicar infecção.

febre (comum)

- Pode indicar infecção.

linfadenopatia crônica (comum)

- Os pacientes geralmente apresentam linfadenopatia crônica.

baixo crescimento (comum)

- Os pacientes geralmente apresentam baixo crescimento.

dor nas articulações (comum)

- Encontrada em mulheres com mutações do gp91phox.[30] Também podem acompanhar a osteomielite. A articulação pode estar quente.

dor facial (comum)

- Pode acompanhar sinusite, juntamente com fluxo aéreo nasal insuficiente, cefaleia e secreção amarela.

lesões coriorretinianas (comum)

- Ocorrem em 25% a 35% dos pacientes.[43] [44]

cicatrização desfigurante da pele (comum)

- Pode ser decorrente de múltiplas infecções cutâneas.

Outros fatores de diagnóstico**fadiga (comum)**

- Pode acompanhar diversas infecções.

diarreia (comum)

- Geralmente recorrente; pode ser um sinal de enterocolite.
- Pode ser sanguinolenta.

dor abdominal (comum)

- Pode indicar enterocolite.

tosse (comum)

- Pode indicar infecção respiratória (por exemplo, pneumonia).

anorexia (comum)

- Pode indicar infecção.

artralgias (comum)

- Pode indicar infecção.

náuseas e vômitos (comum)

- Pode indicar diversas infecções, mas também obstrução gastrointestinal ou geniturinária secundária à formação de granuloma.

hematúria (comum)

- Pode indicar infecção ou obstrução geniturinária.

fluxo urinário anormal (comum)

- Pacientes com obstrução geniturinária secundária à formação de granuloma podem não conseguir urinar ou podem ter um fluxo interrompido ou fraco.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Os pacientes geralmente apresentam hepatoesplenomegalia.

história familiar de lúpus discoide (incomum)

- Encontrada em mulheres com mutações do gp91phox.[30]

úlceras orais (incomum)

- Encontrada em mulheres com mutações do gp91phox.[30]

erupção cutânea (incomum)

- Encontrada em mulheres com mutações do gp91phox.[30]

sintomas gastrointestinais (incomum)

- Encontrada em mulheres com mutações do gp91phox.[31]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes frequentemente apresentam uma anemia microcítica. 	baixa hemoglobina, baixo hematócrito
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> A VHS pode estar variavelmente elevada mesmo sem infecção ativa. 	elevado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> A elevação conjunta da VHS e proteína C-reativa fornece uma forte evidência de infecção ativa. Entretanto, marcadores inflamatórios também podem estar elevados com complicações inflamatórias, principalmente colite. 	elevado
tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> Indicada para identificar infecção aguda ou para monitorar infecções crônicas. Durante a infecção ativa, imagens imediatas são úteis para localizar e avaliar a extensão da infecção. 	lesões
ultrassonografia <ul style="list-style-type: none"> Durante a infecção ativa, imagens imediatas são úteis para localizar e avaliar a extensão da infecção. 	lesão hipo ou hiperecoica
tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglucose (FDG) F-18 de corpo inteiro <ul style="list-style-type: none"> A PET FDG de corpo inteiro é útil na diferenciação do processo infeccioso ativo de infecções anteriores ou lesões inflamatórias crônicas.[36] 	aumento da captação de FDG
colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Endoscopia, sobretudo colonoscopia, podem ser necessárias para avaliar a atividade de colite inflamatória. 	sinais macroscópicos e histológicos de inflamação
teste do nitroazul de tetrazólio (NBT) <ul style="list-style-type: none"> Os neutrófilos de pacientes com doença granulomatosa crônica não reduzem o NBT. Em pacientes sem doença granulomatosa crônica, os neutrófilos podem converter o nitroazul de tetrazólio (NBT) para formazan, um pigmento azul-escuro visível no exame por microscópio.[37] [38] 	redução do NBT ausente

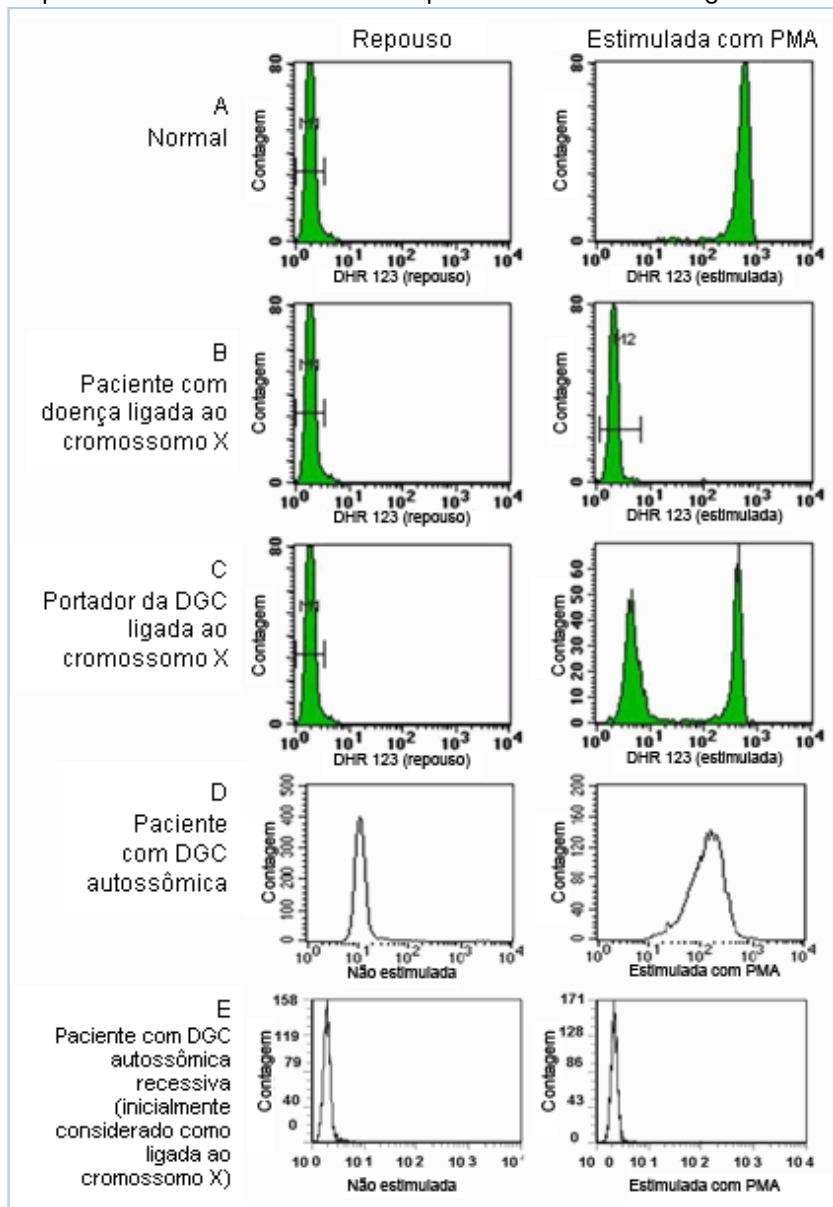
Exame

Resultado

teste da di-hidrorodamina (DHR) 123

- Utiliza a citometria de fluxo para detectar a conversão da di-hidrorodamina (DHR) 123 em rodamina fluorogênica 123 nos neutrófilos ativado.
- Algumas vezes, também diferencia as formas da doença: ligada ao cromossomo X e autossômica recessiva. [39] [40] [41]
- Os resultados devem ser interpretados por profissionais com experiência.
- Resultados relatados como percentual de células mostrando explosão oxidativa assim como a aparência visual do histograma.

explosão oxidativa ausente ou percentualmente reduzida; histograma anormal



Amostra de histogramas de di-hidrorodamina (DHR). Os neutrófilos foram incubados com di-hidrorodamina 123 (DHR 123) e então ativados com forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). Na ativação, a DHR 123 é oxidada para rodamina 123 altamente fluorescente nos neutrófilos normais. Os histogramas de pré-ativação são mostrados à esquerda e os histogramas de pós-ativação, à direita. O bloco A mostra a resposta normal, com um grande deslocamento para a direita da intensidade fluorescente média. O bloco B mostra um paciente com doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X com falta de explosão oxidativa detectável. O bloco C mostra a mãe de um paciente afetado com 2 populações de neutrófilos, uma normal e uma com gp91phox mutado. O bloco D mostra o padrão típico observado em pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva. Pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva também podem mostrar raramente uma ausência na atividade de explosão oxidativa, como mostrado no bloco E.

Permissão do CCHMC clinical diagnostic immunology lab

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
sequenciamento genético para os genes codificando os componentes da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH oxidase) <ul style="list-style-type: none"> É recomendado após um exame de NBT ou DHR anormal nos pacientes do sexo masculino se a mãe não for portadora. Pacientes do sexo masculino com doença ligada ao cromossomo X podem ocasionalmente mostrar um padrão de DHR consistente com a doença autossômica recessiva, e os pacientes autossômicos recessivos podem raramente apresentar um padrão da doença ligada ao cromossomo X.[39] 	sequenciamento genético anormal consistente com doença granulomatosa crônica
Western blotting	ausência de um dos componentes da NADPH oxidase
análise da citometria de fluxo dos componentes individuais da NADPH oxidase	baixo índice oxidativo do neutrófilo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
deficiência da adesão leucocitária tipo I	<ul style="list-style-type: none"> De forma clássica, os pacientes apresentam-se na infância com uma separação tardia do cordão umbilical, doença bacteriana recorrente grave (tipicamente da mucosa e pele), ausência de formação de pus e cicatrização insuficiente de ferida operatória.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> A análise da citometria de fluxo dos neutrófilos mostra uma falta da expressão de CD18.
deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	<ul style="list-style-type: none"> Pode se apresentar muito raramente com infecções semelhantes à doença granulomatosa crônica, no entanto tem uma história de anemia hemolítica desencadeada por favas ou determinados medicamentos.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste genético identifica a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.[1]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
deficiência de mieloperoxidase	<ul style="list-style-type: none"> • Associado tipicamente apenas com diabetes concomitante. Estes pacientes tendem a apresentar infecções por <i>Candida</i> spp.[1] [45] 	<ul style="list-style-type: none"> • A doença granulomatosa crônica geralmente é excluída com base em um exame normal de di-hidrorodamina (DHR). • É importante observar que a ausência total da atividade da mieloperoxidase pode levar à redução da alteração no histograma do DHR nos neutrófilos.[46] • A falta de mieloperoxidase pode ser documentada pela coloração direta da mieloperoxidase intracelular do neutrófilo e análise por citometria de fluxo.[46]
deficiência de rac2	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre em crianças pequenas com infecções com risco de vida recorrentes associadas com leucocitose e formação insuficiente de pus nos tecidos. • Outra característica proeminente é a separação tardia do cordão umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> • O sequenciamento genético mostra alterações compatíveis com a deficiência de rac2.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes podem apresentar sangramento gastrointestinal, diarreia prolongada com dor abdominal, fístula entre as paredes gastrointestinal, geniturinária e vaginal e acrocórdon perianal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados do teste do nitroazul de tetrazólio/ teste da di-hidrorodamina (DHR) 123 são normais. As características na colonoscopia e nas amostras de biópsia não são diferenciais.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento envolve a prevenção da infecção com profilaxia antimicrobiana. É necessário o monitoramento vigilante para infecção, pois os pacientes podem apresentar poucos sintomas apesar de uma infecção grave ativa. Medidas terapêuticas imediatas são indicadas em decorrência da heterogeneidade e da seriedade da infecção.

Infecções ativas

Se estiverem disponíveis, os procedimentos para auxiliar na identificação do organismo infectante, como uma biópsia cirúrgica dos locais infectados ou lavagem broncoalveolar, são recomendados antes do tratamento. O tratamento imediato de qualquer infecção deve ser realizado em consulta com especialistas em imunologia e doenças infecciosas, pois as infecções exigem terapia agressiva e prolongada. O tratamento inicial inclui ampla cobertura intravenosa de *Staphylococcus aureus* e patógenos Gram-negativos como *Serratia marcescens* e *Burkholderia cepacia*. A instigação precoce da terapia antifúngica de amplo espectro geralmente também é justificada; voriconazol ou anfotericina lipossomal são os agentes de escolha.[47] [48] [49] Assim que o organismo for identificado, a terapia direcionada pode ser iniciada.

As transfusões de granulócitos podem ser consideradas para as infecções com risco de vida.[50] [51] [52] [53] [54] Os benefícios a curto prazo do fornecimento de granulócitos funcionais devem ser ponderados em relação ao risco da exposição a antígenos estranhos (por exemplo, antígeno leucocitário humano [HLA]). A aloimunização está associada com o risco de reações de transfusão e pode comprometer um futuro transplante de células-tronco hematopoiéticas.[54]

O uso de gamainterferona no tratamento de infecções em pacientes com doença granulomatosa crônica não tem sido muito estudado e permanece controverso, embora alguns especialistas apoiem seu uso em pacientes gravemente doentes, na esperança de oferecer algum benefício.[35]

Abscessos hepáticos

Abscessos hepáticos são tratados com antibióticos em conjunto com corticosteroides,[55] [56] embora eles possam requerer drenagem cirúrgica ou excisão e estejam frequentemente associados a complicações. O *Staphylococcus aureus* constitui, tipicamente, a etiologia.[12] Foi relatado o uso de granulócitos de doadores normais injetados nas lesões, bem como infusões de granulócitos sistêmicos e administração de gamainterferona.[57] O tratamento com antibiótico e antifúngico sistêmicos é recomendado no pós-operatório nos pacientes a serem submetidos à cirurgia.

Sequela gastrointestinal ou geniturinária

A enterocolite, obstrução gastrointestinal ou geniturinária secundária à formação de granuloma são possíveis sequelas. Se a enterocolite for de natureza infecciosa, então os antibióticos são justificados. No entanto, na doença granulomatosa crônica, os pacientes geralmente sofrem de doença intestinal semelhante à Crohn e a base da terapia é a imunossupressão, mais frequentemente com sulfassalazina (ou medicamentos similares ao ácido 5-aminossalicílico) para doença leve ou corticosteroides para doença grave e exacerbações. Outros agentes imunossupressores mais potentes também podem ser usados, embora seja necessária cautela com a terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF) devido à alta taxa de complicações.[58] A maioria das obstruções de víscera oca pode ser tratada com corticosteroides, embora indique-se a cirurgia para obstrução sem resolução ou fístulas graves.[6] [8] [11]

Tratamento profilático

O tratamento profilático é um componente essencial do manejo da doença granulomatosa crônica e consiste de profilaxia antibacteriana com ou sem gamainterferona. O sulfametoxazol/trimetoprima reduz a incidência de infecção bacteriana em pacientes com doença granulomatosa crônica, com efeitos variáveis na incidência da infecção fúngica.[14] [15] [59] Os pacientes que desenvolvem uma alergia ao sulfametoxazol/trimetoprima podem ser tratados com antibióticos alternativos. A profilaxia antifúngica com itraconazol se tornou o padrão de cuidado para os pacientes com doença granulomatosa crônica e mostrou reduzir a incidência de infecção fúngica.[60] 1[B]Evidence A gamainterferona reduz a incidência de infecção, embora os resultados dos estudos sejam conflitantes.[26] [61] [62] [63] [64] Além disso, os efeitos adversos limitam o uso. O uso de rotina da gamainterferona é altamente variável mesmo entre os especialistas.

Transplante alogênico de células-tronco

O transplante alogênico de células-tronco é um procedimento curativo, embora possua seus próprios riscos de mortalidade e morbidade, principalmente se realizado mais tarde na vida do paciente. A sobrevida global é superior a 80%, com a maioria dos pacientes sobreviventes a atingir a cura, principalmente se um doador com antígeno leucocitário humano (HLA) compatível estiver disponível.[65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] Avanços recentes no apoio de cuidado intensivo e nos regimes de condicionamento cuidadosamente aplicados estão melhorando a mortalidade e morbidade para pacientes de transplante. Muitos especialistas defendem o transplante assim que o diagnóstico fosse realizado, se um doador familiar com HLA compatível estiver disponível, uma vez que - em termos de saúde geral e sobrevida - o desfecho global é agora provável de ser melhor do que com a profilaxia de longo prazo. Os transplantes HLA compatíveis de não familiares (incluindo sangue do cordão umbilical) são cada vez mais amplamente considerados após o diagnóstico, ou após complicações graves da doença granulomatosa crônica terem ocorrido em pacientes individuais. O transplante de células-tronco deve ser realizado em centros clínicos especializados no transplante para transtornos de imunodeficiência primária. O transplante de células-tronco foi utilizado com sucesso para resgatar pacientes com infecção refratária, embora os riscos sejam maiores.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
infecção ativa sem risco de vida: na primeira apresentação		
1a	antibioticoterapia empírica de amplo espectro	
mais	terapia antifúngica de amplo espectro	
infecção ativa com risco de vida: na primeira apresentação		
1a	antibioticoterapia empírica de amplo espectro	

Inicial (resumo)

	mais	terapia antifúngica de amplo espectro
	adjunto	transfusão de granulócitos
	adjunto	gamainterferona
	adjunto	drenagem radiológica ou cirúrgica

Agudo (resumo)**após o tratamento empírico inicial**

■ abscesso hepático piogênico	1a	antibioticoterapia empírica de amplo espectro continuada
	mais	corticosteroides
	adjunto	terapia antifúngica de amplo espectro
	adjunto	injeção de granulócitos intralesão e sistêmica
	adjunto	incisão cirúrgica e drenagem
■ enterocolite inflamatória	1a	corticosteroides
	1a	sulfassalazina
■ enterocolite infecciosa	1a	antibioticoterapia empírica de amplo espectro continuada
■ obstrução gastrointestinal ou geniturinária	1a	corticosteroides
	adjunto	cirurgia

Em curso (resumo)**após resolução de episódio agudo**

	1a	manutenção da profilaxia antibiótica associada a monitoramento vigilante da infecção
	mais	manutenção da profilaxia antifúngica
	adjunto	terapia de manutenção com gamainterferona
	adjunto	avaliação para o transplante alogênico de células-tronco

Opções de tratamento

Inicial

infecção ativa sem risco de vida: na primeira apresentação

1a antibioticoterapia empírica de amplo espectro

Opções primárias

» meropeném: adultos: 1 g a cada 8 horas

OU

» levofloxacinó: adultos: 750 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» ciprofloxacino: adultos: 200-400 mg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» moxifloxacino: adultos: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» cloranfenicol: adultos: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

» cefotaxima: crianças: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas, adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 6-8 horas

OU

» ceftizoxima: crianças: 150-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» ceftriaxona: crianças: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 24 horas

Inicial

» O tratamento inicial é amplo, incluindo a cobertura de *Staphylococcus aureus*, assim como de organismos Gram-negativos.

» As infecções incluem pneumonia, infecções cutâneas e dos tecidos moles, adenite, abscessos internos e osteomielite.[3] [15] [33] [42]

» Assim que o organismo for identificado, a terapia direcionada pode ser iniciada. Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

mais terapia antifúngica de amplo espectro

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **voriconazol**: crianças e adultos: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no primeiro dia, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

Opções secundárias

» **itraconazol**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; adultos: 200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **posaconazol**: adultos: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia

» Cobertura antifúngica ampla e precoce geralmente também é necessária, principalmente para *Aspergillus* spp.

» Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

infecção ativa com risco de vida: na primeira apresentação

1a antibioticoterapia empírica de amplo espectro

Opções primárias

» **meropeném**: adultos: 1 g a cada 8 horas

OU

Inicial

» **levofloxacino**: adultos: 750 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **ciprofloxacino**: adultos: 200-400 mg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **moxifloxacino**: adultos: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **cloranfenicol**: adultos: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

» **cefotaxima**: crianças: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas, adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 6-8 horas

OU

» **ceftizoxima**: crianças: 150-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

» **ceftriaxona**: crianças: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 24 horas

» O tratamento inicial é amplo, incluindo a cobertura de *Staphylococcus aureus*, assim como de organismos Gram-negativos.

» As infecções incluem pneumonia, infecções cutâneas e dos tecidos moles, adenite, abscessos internos e osteomielite.[3] [15] [33] [42]

» Assim que o organismo for identificado, a terapia direcionada pode ser iniciada. Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

Inicial

mais terapia antifúngica de amplo espectro**Opções primárias**

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **itraconazol**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; adultos: 200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **voriconazol**: crianças e adultos: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no primeiro dia, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **posaconazol**: adultos: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia

» Cobertura antifúngica de amplo espectro e precoce também é necessária, principalmente para *Aspergillus* spp.

» Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

adjunto transfusão de granulócitos

» Transfusões de granulócitos podem ser administradas para infecções com risco de vida, juntamente com transplante alogênico de células-tronco.[50] [51] [52] [53] [54]

» Os benefícios a curto prazo do fornecimento de granulócitos funcionais devem ser ponderados em relação ao risco da exposição a antígenos estranhos (por exemplo, antígeno leucocitário humano [HLA]).

adjunto gamainterferona**Opções primárias**

» **gamainterferona 1b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose e esquemas de

Inicial

adjunto

tratamento; a dose depende da área de superfície corporal do paciente.^[72]

drenagem radiológica ou cirúrgica

» Pode ser necessária a drenagem cirúrgica ou radiológica do tecido infectado.

Agudo

após o tratamento empírico inicial

■ **abscesso hepático piogênico**

1a

antibioticoterapia empírica de amplo espectro continuada

Opções primárias

» **meropeném**: adultos: 1 g a cada 8 horas

OU

» **levofloxacino**: adultos: 750 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **ciprofloxacino**: adultos: 200-400 mg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **moxifloxacino**: adultos: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **cloranfenicol**: adultos: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

» **cefotaxima**: crianças: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas, adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 6-8 horas

OU

» **ceftizoxima**: crianças: 150-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 8-12 horas

OU

Agudo

» **ceftriaxona**: crianças: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 24 horas

» O tratamento consiste em antibioticoterapia de amplo espectro, incluindo a cobertura de *Staphylococcus aureus*, assim como de organismos Gram-negativos.

» Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

mais

corticosteroides

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 1 mg/kg/dia por via intravenosa, reduzir a dose lentamente após atingir a resposta clínica

» Abscessos hepáticos são tratados com antibióticos em conjunto com um corticosteroide.[55] [56]

adjunto

terapia antifúngica de amplo espectro

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **voriconazol**: crianças e adultos: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no primeiro dia, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

Opções secundárias

» **itraconazol**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; adultos: 200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **posaconazol**: adultos: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia

» Cobertura antifúngica de amplo espectro e precoce também pode ser necessária, principalmente para *Aspergillus* spp.

Agudo

			<p>» Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.</p>
	adjunto		<p>injeção de granulócitos intralesão e sistêmica</p> <p>» Foi relatado o uso de granulócitos de doadores normais injetados nas lesões, bem como infusões de granulócitos sistêmicos e administração de gamainterferona.[57]</p>
	adjunto		<p>incisão cirúrgica e drenagem</p> <p>» Deve-se considerar a excisão e drenagem cirúrgicas definitivas em pacientes que não respondem a antibióticos e corticoterapia. Deve-se colher amostras em todos os casos para identificar o patógeno e orientar o tratamento. <i>Staphylococcus aureus</i> constitui, geralmente, a etiologia.[12] A drenagem percutânea pode ser útil.</p>
■ enterocolite inflamatória	1a	corticosteroides	<p>Opções primárias</p> <p>» prednisolona: crianças: 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia inicialmente, reduzir de acordo com a resposta; adultos: 5-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir de acordo com a resposta</p> <p>» Pode ser usado para tratar as lesões inflamatórias granulomatosas, reduzindo os sintomas gastrointestinais na doença grave e em exacerbações.</p>
	1a	sulfassalazina	<p>Opções primárias</p> <p>» sulfassalazina: crianças: 50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia; doses mais altas podem ser necessárias ocasionalmente</p> <p>» Auxilia na redução da inflamação colônica na doença leve.</p> <p>» Outros agentes imunossupressores mais potentes também podem ser usados.</p>
■ enterocolite infecciosa	1a	antibioticoterapia empírica de amplo espectro continuada	<p>Opções primárias</p> <p>» ciprofloxacino: adultos: 200-400 mg por via intravenosa a cada 12 horas</p>

Agudo

■ **obstrução gastrointestinal ou geniturinária**

OU

» **ceftriaxona**: crianças: 50-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 24 horas

» O tratamento é de amplo espectro, incluindo cobertura de patógenos entéricos comuns de acordo com as sensibilidades locais.

» Recomenda-se a consulta precoce com médicos experientes no cuidado da doença granulomatosa crônica.

1a

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças: 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia inicialmente, reduzir de acordo com a resposta; adultos: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir de acordo com a resposta

» A maioria das obstruções de víscera oca pode ser tratada com corticosteroides.

adjunto

cirurgia

» A cirurgia é indicada para a obstrução sem resolução ou fístulas graves.[6] [8] [11]

Em curso

após resolução de episódio agudo

1a

manutenção da profilaxia antibiótica associada a monitoramento vigilante da infecção

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças e adultos: 5 mg/kg por via oral uma ou duas vezes ao dia
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **ciprofloxacino**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **trimetoprima**: adultos: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

Em curso

OU

» **cefuroxima**: adultos: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **cefixima**: adultos: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **cefpodoxima**: adultos: 100-400 mg por via oral duas vezes ao dia

» Na ausência de infecções ativas que requeiram atenção imediata, é justificável pronto encaminhamento a um especialista com experiência no manejo de pacientes com doença granulomatosa crônica.

» A profilaxia com antibióticos deve se iniciar imediatamente com sulfametoxazol/trimetoprima ou outros medicamentos semelhantes eficazes contra *Staphylococcus aureus* e organismos Gram-negativos.

mais manutenção da profilaxia antifúngica

Opções primárias

» **itraconazol**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; adultos: 200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **voriconazol**: crianças e adultos: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no primeiro dia, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **posaconazol**: adultos: 300 mg por via oral (comprimido de liberação retardada) duas vezes ao dia no dia 1, seguidos por 300 mg uma vez ao dia daí em diante; 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia

» *Aspergillus* spp. têm sido os organismos que mais frequentemente causam a morte em pacientes com doença granulomatosa crônica, embora isto esteja mudando com o uso disseminado de profilaxia antifúngica.[3] [15] [73]

Em curso

» Se o itraconazol não for tolerado, deverá ser escolhido um medicamento profilático antifúngico alternativo que seja eficaz contra *Aspergillus* spp.

» Voriconazol é uma alternativa oral, mas possui o risco de danos hepáticos reversíveis, fotossensibilidade e malignidade cutânea.[47] [48] [74]

» Posaconazol foi usado na terapia de resgate em pacientes, embora isso restrinja as opções de tratamento para infecção súbita.[75]

» Níveis séricos do medicamento podem ser necessários em pacientes medicados com antifúngicos azólicos.

adjunto **terapia de manutenção com gamainterferona**

Opções primárias

» **gamainterferona 1b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A profilaxia de rotina de infecções com gamainterferona é altamente variável entre os especialistas. A ocorrência de febre em um paciente com doença granulomatosa crônica sempre justifica uma avaliação clínica.

» Consultar um especialista para orientação sobre os esquemas de tratamento e dose; dose depende da área de superfície corporal do paciente.[72]

adjunto **avaliação para o transplante alogênico de células-tronco**

» É possível o tratamento curativo pelo transplante alogênico de células-tronco.

» O transplante deve ser considerado se um doador familiar compatível estiver disponível. Adicionalmente, doadores compatíveis não familiares (incluindo sangue do cordão umbilical) devem ser considerados como fontes apropriadas para células-tronco em crianças.

» Em adultos, deve-se fazer uma consideração cuidadosa dados os riscos e benefícios em potencial do transplante de células-tronco.

» O transplante de células-tronco deve ser realizado preferivelmente em centros clínicos especializados no transplante para transtornos de imunodeficiência primária.

Novidades

Terapia gênica

Um dos desafios da terapia gênica é atingir a eficiência de transdução adequada nas células-tronco hematopoiéticas que carregam o gene correto. Considera-se necessário o condicionamento da medula, na qual as células-tronco hematopoiéticas residentes são eliminadas para permitir uma vantagem de sobrevivência seletiva das células-tronco infundidas com o gene correto. Diversos estudos usando alguma forma de condicionamento da medula foram conduzidos ou estão atualmente em andamento.[76] Os resultados indicam que isto é frequentemente eficaz no tratamento de infecções e resultou em uma sobrevida prolongada dos pacientes com doença de outra forma refratária. Em alguns pacientes tratados nos estudos iniciais, ocorreram alguns efeitos colaterais decorrentes da mutagênese de inserção. A terapia gênica somática está passando por ensaios clínicos em centros especializados. Espera-se que esse tratamento prolongue a eficácia da terapia e reduza a probabilidade de efeitos colaterais por meio do desenho melhorado do vetor.[77]

Outras terapias novas

Outras terapias descritas incluem pioglitazona como adjuvante em infecção refratária, que pode melhorar a produção de espécies reativas de oxigênio mitocondrial[78] e esferocitose.[79] Novos tratamentos anti-inflamatórios também foram usados com sucesso, incluindo talidomida e anakinra.[80] Nenhum desses tratamentos foi investigado formalmente ainda, e é muito cedo para recomendá-los para prática clínica de rotina. A literatura recente sugere que o vedolizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a receptores da integrina, possa ser útil para o tratamento de colite fistulizante associada à doença granulomatosa crônica.[81]

Recomendações

Monitoramento

Recomenda-se o acompanhamento dos pacientes por um médico experiente no cuidado de pacientes com doença granulomatosa crônica. Além disso, é importante ter cautela na transferência do cuidado de especialistas pediátricos para especialistas em adultos. Recomenda-se o monitoramento minucioso para quaisquer sinais ou sintomas de infecção, com avaliação agressiva imediata e início de tratamento. Periodicamente, a radiografia torácica e/ou tomografia computadorizada (TC) e testes da função pulmonar são úteis para identificar infecções pulmonares assintomáticas e patologia pulmonar não infecciosa (que parece comum[82]). Exames oculares regulares são recomendados para monitorar a coriorretinopatia.[43] [44] Além disso, o teste da função hepática periódico é essencial em decorrência do itraconazol e uma associação com dano hepático reversível. Os pacientes devem consultar um dentista regularmente.

Instruções ao paciente

A educação do paciente é essencial com relação à importância dos antimicrobianos profiláticos, assim como a necessidade de buscar atenção médica se os sinais de infecção aparecerem. Em uma população pediátrica, este é um desafio em particular, principalmente durante a adolescência e o início da idade adulta.

Alguns recursos disponíveis para os pacientes são:

- [\[UK CGD Research Trust\]](#)
- [\[Chronic Granulomatous Disease Association \(CGDA\)\]](#)
- [\[National Primary Immunodeficiency Resource Center\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença pulmonar crônica	variável	alta
<p>Não há tratamento específico para a doença pulmonar crônica que não seja a prevenção e tratamento das infecções.</p> <p>Para a doença pulmonar crônica de longo prazo em pacientes mais velhos, consultar pneumologistas pode ser útil para monitorar a função pulmonar, para intervir com técnicas de clearance e para determinar as exigências de oxigênio.</p>		
coriorretinopatia	variável	média
<p>Como a coriorretinopatia ocorre em 25% a 35% dos pacientes e portadoras da doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X, os pacientes e portadoras da doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X são recomendados para o rastreamento e acompanhamento por um oftalmologista.</p> <p>A visão pode ser afetada.</p>		

Prognóstico

Embora o prognóstico continue a melhorar, ainda existem a morbidade e a mortalidade significativas a longo prazo. Nos EUA, a mortalidade geral foi relatada no passado como sendo 2% a 5% ao ano. Menos da metade de uma coorte italiana com 60 pacientes estava viva 25 anos após o diagnóstico.[3] [15] O uso disseminado mais recente da profilaxia antimicrobiana e melhoras no tratamento da infecção e manejo de cuidados intensivos estão causando melhora dos desfechos. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta uma expectativa de vida reduzida.

Recursos online

1. [UK CGD Research Trust](#) (*external link*)
2. [Chronic Granulomatous Disease Association \(CGDA\)](#) (*external link*)
3. [National Primary Immunodeficiency Resource Center](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Incidência de infecção fúngica: há evidências de qualidade moderada de que o itraconazol reduz a incidência de infecção fúngica em pacientes com doença granulomatosa crônica.[\[60\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

Referências

1. Rosenzweig SD, Uzel G, Holland SM. Phagocyte disorders. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2004:618-651.
2. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:170-200. [Resumo](#)
3. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr., et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:155-169. [Resumo](#)
4. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4:e5234. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:32-38. [Resumo](#)
6. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004;114:462-468. [Resumo](#)
7. Huang JS, Noack D, Rae J, et al. Chronic granulomatous disease caused by a deficiency of p47phox mimicking Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:690-695. [Resumo](#)
8. Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis*. 2006;8:637-644. [Resumo](#)
9. Schappi MG, Smith VV, Goldblatt D, et al. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 2001;84:147-151. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Schappi MG, Klein NJ, Lindley KJ, et al. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:623-631. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Walther MM, Malech H, Berman A, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol*. 1992;147:1314-1318. [Resumo](#)
12. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg*. 2002;235:383-391. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:211-218. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Mouy R, Veber F, Blanche S, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1994;125:998-1003. [Resumo](#)

15. Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2008;126:155-164. [Resumo](#)
16. Matute JD, Arias AA, Wright NA, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood.* 2009;114:3309-3315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature.* 2002;416:291-297. [Resumo](#)
18. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197-223. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Messina CG, Reeves EP, Roes J, et al. Catalase negative *Staphylococcus aureus* retain virulence in mouse model of chronic granulomatous disease. *FEBS Lett.* 2002;518:107-110. [Resumo](#)
20. Chang YC, Segal BH, Holland SM, et al. Virulence of catalase-deficient *Aspergillus nidulans* in p47phox^{-/-} mice: implications for fungal pathogenicity and host defense in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 1998;101:1843-1850. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood.* 2009;114:2619-2622. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2010;363:2600-2610. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Rosen-Wolff A, Soldan W, Heyne K, et al. Increased susceptibility of a carrier of X-linked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol.* 2001;80:113-115. [Resumo](#)
24. Anderson-Cohen M, Holland SM, Kuhns DB, et al. Severe phenotype of chronic granulomatous disease presenting in a female with a de novo mutation in gp91phox and a non familial, extremely skewed X chromosome inactivation. *Clin Immunol.* 2003;109:308-317. [Resumo](#)
25. Chollet-Martin S, Lopez A, Gaud C, et al. Severe X-linked chronic granulomatous disease in two unrelated females. *Eur J Pediatr.* 2007;166:153-159. [Resumo](#)
26. Foster CB, Lehrnbecher T, Mol F, et al. Host defense molecule polymorphisms influence the risk for immune-mediated complications in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 1998;102:2146-2155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1176-1183. [Resumo](#)
28. Henriët S, Verweij PE, Holland SM, et al. Invasive fungal infections in patients with chronic granulomatous disease. *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:27-55. [Resumo](#)

29. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:241-248.e3. [Resumo](#)
30. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol*. 2008;28(suppl 1):S67-S72. [Resumo](#)
31. Battersby AC, Braggins H, Pearce MS, et al. Inflammatory and autoimmune manifestations in X-linked carriers of chronic granulomatous disease in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):628-630. [Resumo](#)
32. Marciano BE, Zerbe CS, Falcone EL, et al. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):365-371. [Resumo](#)
33. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 2000;137:687-693. [Resumo](#)
34. Finn A, Hadzic N, Morgan G, et al. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:942-945. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Fischer A, Segal AW, Seger R, et al. The management of chronic granulomatous disease. *Eur J Pediatr*. 1993;152:896-899. [Resumo](#)
36. Gungor T, Engel-Bicik I, Eich G, et al. Diagnostic and therapeutic impact of whole body positron emission tomography using fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in children with chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 2001;85:341-345. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Repine JE, Rasmussen B, White JG. An improved nitroblue tetrazolium test using phorbol myristate acetate-coated coverslips. *Am J Clin Pathol*. 1979;71:582-585. [Resumo](#)
38. Johansen KS. Nitroblue tetrazolium slide test. Use of the phorbol-myristate-acetate-stimulated NBT-reduction slide test for routine and prenatal detection of chronic granulomatous disease and diagnosis of heterozygous carriers. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]*. 1983;91:349-354. [Resumo](#)
39. Jirapongsananuruk O, Malech HL, Kuhns DB, et al. Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:374-379. [Resumo](#)
40. Vowells SJ, Fleischer TA, Sekhsaria S, et al. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1996;128:104-107. [Resumo](#)
41. Roesler J, Hecht M, Freihorst J, et al. Diagnosis of chronic granulomatous disease and its mode of inheritance by dihydrorhodamine 123 and flow microcytofluorometry. *Eur J Pediatr*. 1991;150:161-165. [Resumo](#)
42. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:83-89. [Resumo](#)

43. Kim SJ, Kim JG, Yu YS. Chorioretinal lesions in patients with chronic granulomatous disease. *Retina*. 2003;23:360-365. [Resumo](#)
44. Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, et al. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1999;134:780-783. [Resumo](#)
45. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med*. 2000;343:1703-1714. [Resumo](#)
46. Mauch L, Lun A, O'Gorman MR, et al. Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin Chem*. 2007;53:890-896. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-415. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1099-1117. [Resumo](#)
49. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2008;140:255-266. [Resumo](#)
50. Bielora B, Toren A, Wolach B, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by granulocyte transfusion followed by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:1025-1028. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Yomtovian R, Abramson J, Quie P, et al. Granulocyte transfusion therapy in chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature. *Transfusion*. 1981;21:739-743. [Resumo](#)
52. Ozsahin H, von Planta M, Muller I, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized granulocytes, and liposomal amphotericin B. *Blood*. 1998;92:2719-2724. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Ikinciogullari A, Dogu F, Solaz N, et al. Granulocyte transfusions in children with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *Ther Apher Dial*. 2005;9:137-141. [Resumo](#)
54. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al. Alloimmunization after granulocyte transfusions. *Transfusion*. 1996;36:1009-1015. [Resumo](#)
55. Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE, et al. Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:694-700. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Straughan DM, McLoughlin KC, Mullinax JE, et al. The changing paradigm of management of liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 14. [Resumo](#)
57. Lekstrom-Himes JA, Holland SM, DeCarlo ES, et al. Treatment with intralesional granulocyte instillations and interferon-gamma for a patient with chronic granulomatous disease and multiple hepatic abscesses. *Clin Infect Dis*. 1994;19:770-773. [Resumo](#)

58. Uzel G, Orange JS, Poliak N, et al. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1429-1434. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis*. 1990;162:723-726. [Resumo](#)
60. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2416-2422. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. 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;324:509-516. [Resumo](#)
62. Weening RS, Leitz GJ, Seger RA. Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease - European follow up study. *Eur J Pediatr*. 1995;154:295-298. [Resumo](#)
63. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39:692-699. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Goldblatt D. Current treatment options for chronic granulomatous disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:857-863. [Resumo](#)
65. Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, et al. Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation. *Int J Hematol*. 2008;87:88-90. [Resumo](#)
66. Sastry J, Kakakios A, Tugwell H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning for chronic granulomatous disease complicated by invasive *Aspergillus* infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:327-329. [Resumo](#)
67. Parikh SH, Szabolcs P, Prasad VK, et al. Correction of chronic granulomatous disease after second unrelated-donor umbilical cord transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:982-984. [Resumo](#)
68. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood*. 2002;100:4344-4350. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Del Giudice I, Iori AP, Mengarelli A, et al. Allogeneic stem cell transplant from HLA-identical sibling for chronic granulomatous disease and review of the literature. *Ann Hematol*. 2003;82:189-192. [Resumo](#)
70. Kansoy S, Kutukculer N, Aksoylar S, et al. Successful bone marrow transplantation in an 8-month-old patient with chronic granulomatous disease. *Turk J Pediatr*. 2006;48:253-255. [Resumo](#)
71. Soncini E, Slatter MA, Jones LB, et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol*. 2009;145:73-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. InterMune, Inc. Product information: Actimmune (interferon gamma-1b). <http://www.actimmune.com> (last accessed 6 January 2017). [Texto completo](#)

73. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int.* 1999;41:589-593. [Resumo](#)
74. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014;58:997-1002. [Resumo](#)
75. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1684-1688. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Ryser MF, Roesler J, Gentsch M, et al. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:1799-1809. [Resumo](#)
77. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther.* 2011;19:28-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Migliavacca M, Assanelli A, Ferrua F, et al. Pioglitazone as a novel therapeutic approach in chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1913-1915.e2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Fernandez-Boyanapalli RF, Falcone EL, Zerbe CS, et al. Impaired efferocytosis in human chronic granulomatous disease is reversed by pioglitazone treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1399-1401.e1-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Magnani A, Mahlaoui N. Managing inflammatory manifestations in patients with chronic granulomatous disease. *Paediatr Drugs.* 2016;18:335-345. [Resumo](#)
81. Campbell N, Chapdelaine H. Treatment of chronic granulomatous disease-associated fistulising colitis with vedolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1748-1749. [Resumo](#)
82. Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J.* 2015;45:1613-1623. [Resumo](#)
83. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000;122:1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

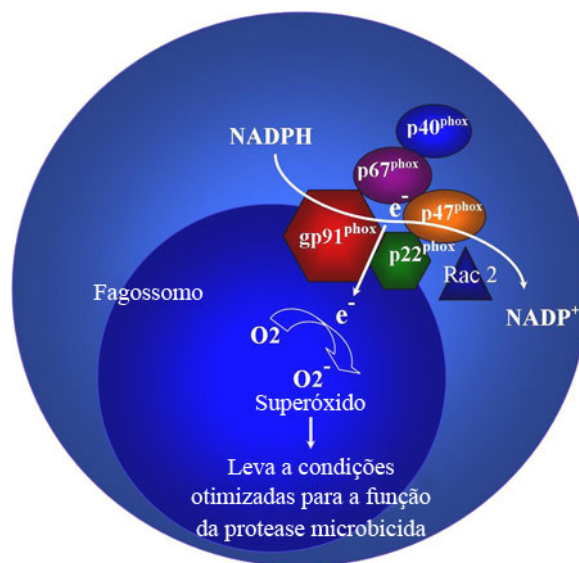


Figura 1: Complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH oxidase)

Criado pela contribuidora anterior, Rebecca A. Marsh, MD; usado com permissão do Cincinnati Children's Hospital Medical Center Diagnostic Immunology Laboratory

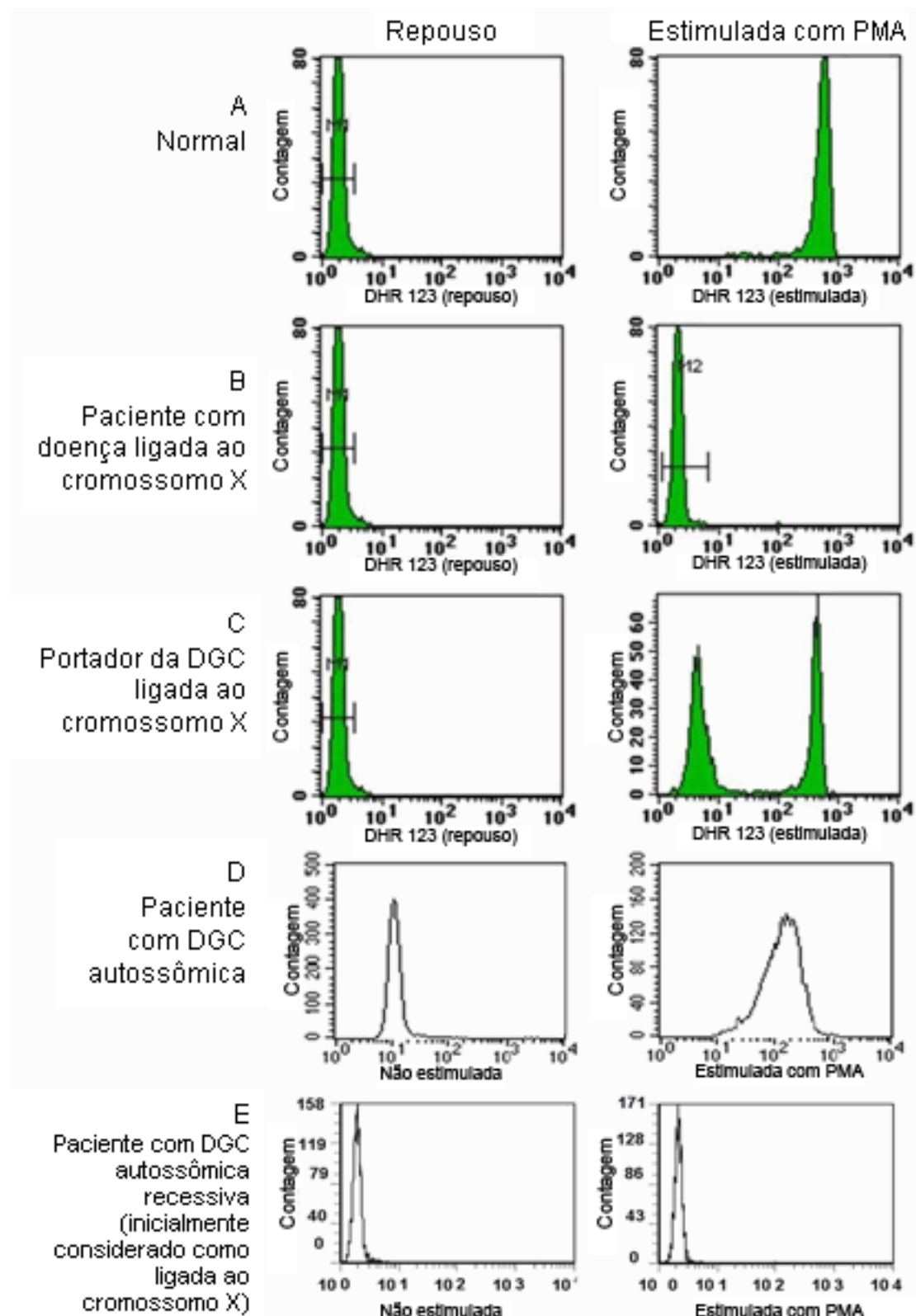


Figura 2: Amostra de histogramas de di-hidrorodamina (DHR). Os neutrófilos foram incubados com di-hidrorodamina 123 (DHR 123) e então ativados com forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). Na ativação, a DHR 123 é oxidada para rodamina 123 altamente fluorescente nos neutrófilos normais. Os histogramas de pré-ativação são mostrados à esquerda e os histogramas de pós-ativação, à direita. O bloco A mostra a resposta normal, com um grande deslocamento para a direita da intensidade fluorescente média. O bloco B mostra um paciente com doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X com falta de explosão

oxidativa detectável. O bloco C mostra a mãe de um paciente afetado com 2 populações de neutrófilos, uma normal e uma com gp91phox mutado. O bloco D mostra o padrão típico observado em pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva. Pacientes com doença granulomatosa crônica autossômica recessiva também podem mostrar raramente uma ausência na atividade de explosão oxidativa, como mostrado no bloco E.

Permissão do CCHMC clinical diagnostic immunology lab

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

David Lowe, MA, MB Bchir, PhD, MRCP

Consultant Clinical Immunologist

The Royal Free Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: DL participated in a one-off advisory board for and received support to attend a conference from Biotest (UK).

// Reconhecimentos:

Dr David Lowe would like to gratefully acknowledge Dr Adrian Thrasher, Dr Rebecca A. Marsh, and Dr Jack J. Bleesing, previous contributors to this monograph. AT is an author of a number of references cited in this monograph. RAM and JJB declare that they have no competing interests. Dr Rebecca A. Marsh and Dr Jack J. Bleesing wish to thank Dan Marmer, Carrie Koenig, and the Cincinnati Children's Hospital Clinical Diagnostic Immunology Lab. They also wish to thank Steven M. Holland, MD, Thomas Fleisher, MD, and Anthony Segal, MD, PhD, for helpful correspondence.

// Colegas revisores:

Steven M. Holland, MD

Laboratory of Clinical Infectious Diseases

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: SMH declares that he has no competing interests.

Andrew Gennery, MD

Reader in Paediatric Immunology & HSCT

Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: AG is an author of a reference cited in this monograph. AG declares that he has no competing interests.