



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publicarea acestei broșuri a fost posibilă datorită unui generos grant educațional din partea CSL Behring



BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ

Această broșură se adresează pacienților și familiilor acestora,
și nu înlocuiește recomandările medicului imunolog



ALTE BROȘURI LA DISPOZIȚIA DUMNEAVOASTRĂ:

- .IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ
- .AGAMAGLOBULINEMIA X-LINKATĂ
- .SINDROMUL DE HIPER IgM
- .SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH
- .IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ

Prima editie (2008) Grafic Project si printare Graphic Project & Printing: TIP, ALA snc (Italia) www.tipolito-ala.it
Doua editie (2014) Graphic Project modernizare: luisbordalo.com (Portugalia)



BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ

Boala granulomatoasă cronică (CGD) este o boală genetică (ereditară) caracterizată prin incapacitatea celulelor fagocitare ale organismului (denumite și fagocite) de a produce peroxizi de hidrogen și alți oxidanți necesari pentru a distruge anumite microorganisme.

DEFINIȚIE

Boala granulomatoasă cronică (CGD) este o boală genetică (ereditară) caracterizată prin incapacitatea celulelor fagocitare ale organismului (denumite și fagocite) de a produce peroxizi de hidrogen și alți oxidanți necesari pentru a distruge anumite microorganisme. Ca urmare a acestui defect al celulelor fagocitare, pacienții cu CGD au o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de anumite bacterii sau fungi. Această boală se asociază, de asemenea cu acumularea excesivă a celulelor sistemului imun în agregate numite granuloame (de unde și numele bolii) la locul infecției sau al unei inflamații.

Termenul “fagocitar” (din grecescul phagein, “a mânca”) este un termen general folosit pentru a descrie orice celulă albă din sânge care poate înconjura și ingera microorganismele, formând agregate mici înconjurate de o membrană subțire. Aceste agregate (denumite și fagozomi) sunt pline cu enzime digestive și alte substanțe microbiene. În general, în sânge există două categorii principale de celule fagocitare, neutrofilele și monocitele.

Neutrofilele (denumite și granulocite sau leucocite polimorfonucleare - PMN) constituie 50 -70% din toate celulele albe ale sângelui și sunt primele care răspund la infecțiile bacteriene sau fungice. Neutrofilele au o

Boala Granulomatoasă Cronică

durată scurtă de viață, de aproximativ trei zile în țesuturi după ceucid microorganismele. Monocitele reprezintă a doua categorie de fagocite, constituind 1-5% din celulele albe circulante. Odată intrate în țesuturi, monocitele pot trăi o lungă perioadă de timp, se transformă lent în celule numite macrofage sau celule dendritice, cu rol în lupta împotriva infecțiilor.

Fagocitele seamănă foarte mult cu amoebele, deoarece își pot schimba cu ușurință forma și traversează peretele vaselor de sânge și țesuturile, strecurându-se cu ușurință printre alte celule. Ele sunt alertate de prezența în țesuturi a bacteriilor sau fungilor cauzatori de infecție și apoi migrează rapid spre locul infecției. Când fagocitele ajung la acest nivel, se apropie de microorganism și încearcă să-l fagociteze și să-l înglobeze în interiorul unei membrane, formând o veziculă sau un pachet de vezicule în interiorul celulei, numite fagozomi. Apoi în celulă are loc degranularea veziculelor care conțin enzimele digestive și alte substanțe antimicrobiene în interiorul fagozomului. Celula produce, de asemenea, peroxid de hidrogen și alți oxidanți toxici care sunt secretați direct în fagozom. Peroxidul de hidrogen acționează împreună cu alte substanțe pentru a distruge microbii care produc infecția.

Deși fagocitele pacienților cu CGD pot migra normal către locul infecției, ingera microbii care produc infecția și chiar degranula enzimele digestive și alte substanțe microbiene în fagozom, ei nu au mașinăria enzimatică producătoare de peroxizi de hidrogen și alți oxidanți. Astfel, fagocitele pacienților cu CGD pot apăra organismul de anumite tipuri de infecții, dar nu și de cele care necesită în mod specific peroxidul de hidrogen pentru a controla infecția. Defectul lor în apărarea împotriva infecțiilor se limitează doar la anumite bacterii și fungi. Pacienții cu CGD au o imunitate normală pentru majoritatea virusurilor și pentru anumite bacterii și fungi. De aceea ei nu au infecții tot timpul. În schimb pot trece luni și chiar ani fără infecții,

ca la un anumit moment să dezvolte infecții severe, chiar amenințătoare de viață, cu microbi care necesită peroxizi de hidrogen pentru a fi distruși. Pacienții cu CGD produc anticorpi în cantități normale, astfel spre deosebire de cei care au defecte înnăscute ale funcției limfocitelor, pacienții cu CGD nu sunt susceptibili în mod particular la virusuri.

În concluzie, celulele fagocitare ale pacienților cu CGD nu reușesc să producă peroxidul de hidrogen, dar altfel, celelalte funcții antimicrobiene sunt normale. Astfel, pacienții cu CGD sunt susceptibili numai la infecții cu un subgrup special de bacterii și fungi. Ei au o producție normală de anticorpi, funcție normală a celulelor T și un sistem complement normal; pe scurt, o mare parte din sistemul lor imun este normal.

PREZENTARE CLINICĂ

Copiii cu CGD sunt de obicei sănătoși la naștere. Apoi, în primele luni sau ani de viață, ei pot dezvolta infecții recurente bacteriene sau fungice. Cel mai frecvent mod de prezentare a CGD în perioada de sugar îl constituie infecțiile pielii sau ale osului cu bacteria numită *Serratia marcescens*. De fapt, orice sugar cu o infecție majoră a țesuturilor moi sau a oaselor cu acest germene particular trebuie testat pentru CGD. Similar, dacă un sugar dezvoltă o infecție cu un fung neobișnuit, numit *Aspergillus*, el trebuie testat pentru CGD. Infecțiile în CGD pot implica orice organ sau țesut al corpului, dar pielea, plămânii, ganglionii limfatici, ficatul, oasele și ocazional creierul sunt sediile frecvente ale infecțiilor. Leziunile infectate pot drena prelungit, se vindecă greu și lasă cicatrici reziduale. Infecția unui ganglion limfatic este o problemă frecvent întâlnită în CGD, adesea necesită drenajul său iar în multe cazuri, pentru a obține vindecarea ganglionului infectat, se impune îndepărtarea chirurgicală a acestuia.



Boala Granulomatoasă Cronică

Pneumonia este o problemă comună și recurentă a pacienților cu CGD. Aproape 50% dintre pneumoniile pacienților cu CGD sunt cauzate de fungi, în mod particular de *Aspergillus*. Alte microorganisme ca *Burkholderia cepacia*, *Serratia mercenscens*, *Klebsiella pneumoniae* și *Nocardia* produc, de asemenea, frecvent pneumonie. Pneumoniile fungice se pot instala foarte lent, provoacă inițial doar o stare generală de oboseală, și doar mai târziu provoacă tuse și durere în piept. În mod surprinzător, multe pneumonii fungice nu sunt însoțite de febră în fazele inițiale ale infecției. Spre deosebire, infecțiile bacteriene se prezintă de obicei cu febră și tuse. *Nocardia* produce de obicei febră mare și poate determina și abcese pulmonare care distrug părți din țesutul pulmonar. Deoarece pneumoniile pot fi provocate de atât de multe microorganisme diferite și este important să se identifice aceste infecții în primele stadii și să fie tratate agresiv pentru o perioadă lungă de timp, este imperios necesar să se acorde o atenție medicală cât mai precoce. În vederea stabilirii diagnosticului exact, este necesar să se efectueze radiografie pulmonară sau chiar tomografie computerizată a toracelui, urmată de alte procedee de diagnostic. Tratamentul reclamă adesea mai mult decât un antibiotic și, pentru a vindeca infecția, poate necesita multe săptămâni de antibioterapie.

Pacienții cu CGD pot prezenta, de asemenea, abcese hepatice. Acestea se pot manifesta cu stare de rău general, dar adesea cu ușoară durere abdominală în regiunea ficatului. Diagnosticul acestora impun explorări imagistice și biopsie hepatică în vederea identificării organismului cauzator de abces. Stafilococul este răspunzător pentru aproximativ 90% dintre abcesele hepatice. Deseori, abcesele hepatice nu sunt unice, mari și ușor de drenat ci apar ca granuloame sau abcese mici și multiple. Aceste formațiuni solide pot necesita îndepărtarea chirurgicală pentru a fi vindecate.

Osteomielite (infecția oaselor) implică în mod frecvent oasele mici de la mâini și picioare dar și coloana vertebrală, în special în cazul diseminării infecției de la un focar pulmonar produs de anumiți fungi precum *Aspergillus*.

Există multe medicamente noi și potente cu acțiune antibacteriană și antifungică, multe dintre ele foarte active în forma orală, care pot fi utilizate în tratamentul infecțiilor în CGD. Datorită acestui fapt, s-a înregistrat o creștere semnificativă a ratei de vindecare a infecțiilor, fără leziuni organice semnificative secundare. Dar aceste rezultate impun un diagnostic prompt al infecției și o administrare prelungită de antibiotice și antifungice.

Unele infecții conduc la constituirea unor formațiuni de natură inflamatorie localizate la nivelul țesutului infectat. În unele situații, aceste formațiuni pot cauza obstrucția intestinului sau a tractului urinar. Ele adesea conțin grupări microscopice de celule numite granuloame. De fapt aceste granuloame au dat și numele bolii. Granuloamele se pot forma și în afara unei infecții, putând duce la blocajul brusc al sistemului urinar la copiii mici. De fapt, aproximativ 20% dintre pacienții cu CGD dezvoltă un anumit tip de boală inflamatorie a intestinului, datorată granuloamelor, și în unele cazuri este imposibil de diferențiat de boala Crohn.

DIAGNOSTIC

Deoarece, din punct de vedere genetic, cel mai frecvent tip de CGD afectează doar băieții, ar fi greșit să se considere că CGD nu poate afecta fetele. Există totuși câteva tipuri de CGD care pot afecta și fetele. De fapt 15% dintre toți pacienții cu CGD sunt fete.

Boala Granulomatoasă Cronică

Gradul de severitate al bolii în CGD este variabil, însă în fiecare caz există șansa ca la un moment dat să dezvolte o infecție severă. De aceea există anumiți pacienți cu CGD care pot să nu aibă o infecție care să atragă atenția asupra bolii până târziu, în adolescență sau chiar în perioada de adult. Deși infecțiile care conduc la diagnosticul de CGD se întâlnesc cel mai frecvent în mica copilărie, în mod surprinzător, vârsta medie a băieților la diagnostic este de aproximativ trei ani, iar a fetelor de șapte ani. Este important pentru medicii pediatri și interniști care tratează adolescenți și adulți tineri să nu excludă complet posibilitatea diagnosticului de CGD la un pacient adult tânăr care prezintă pneumonie cu un microorganism neobișnuit cum este ciuperca *Aspergillus*. Orice pacient, de orice vârstă, care prezintă pneumonie cu *Aspergillus*, *Nocardia* sau *Burkholderia cepacia*, abcese hepatice sau pneumonie cu stafilococ, sau infecție osoasă cu *Serratia mercenscens* trebuie testat pentru a exclude CGD. Acestea sunt microorganismele obișnuite și sediile de infecție care impun testarea pentru CGD. În mod contrar, o infecție ocazională a pielii cu stafilococ, nu reprezintă un semn specific pentru CGD și nici infecțiile recurente al urechii medii, cu toate că și pacienții cu CGD pot avea aceste probleme.

Cel mai precis test pentru CGD măsoară producția de peroxid de hidrogen în celulele fagocitare. Peroxidul de hidrogen produs de fagocitele normale oxidează o substanță chimică numită Dihidrorhodamina, care îl face fluorescent, iar fluorescența este măsurată cu un aparat sofisticat. Celulele fagocitare ale pacienților cu CGD nu pot produce suficient peroxid de hidrogen încât să facă dihidrorhodamina fluorescentă. Există și alte tipuri de teste încă folosite în diagnosticul CGD, cum ar fi testul

pe lamă cu Nitroblue Tetrazolium (NBT). Testul NBT este un test vizual în care fagocitele producătoare de oxidanți se colorează în albastru și sunt vizualizate folosind un microscop. Testul presupune un subiectivism mai mare în evaluare și poate duce la rezultate fals negative existând astfel posibilitatea de a omite diagnosticul la pacienții cu forme ușoare de CGD la care celulele se colorează doar puțin în albastru, fiind de fapt anormale.

Odată ce diagnosticul de CGD a fost stabilit, există câteva laboratoare specializate care pot confirma genetic subtipul de CGD.

MODUL DE TRANSMITERE

CGD este o boală determinată genetic care poate fi înăscută sau moștenită în familie. Există două moduri de transmitere. O formă a bolii reprezintă aproximativ 75% din cazuri și se transmite recesiv X-linkat; este situată pe cromozomul "X". Alte trei forme sunt transmise autozomal recesiv, fiind situate pe alți cromozomi decât cromozomul "X". Este important să se cunoască modul de transmitere astfel încât familia să poată înțelege de ce copilul a fost afectat, riscul ca următorii copii să fie afectați și implicațiile pentru alți membri ai familiei.

TRATAMENT

Cheia tratamentului este diagnosticul precoce al infecției și administrarea promptă și agresivă a antibioticelor adecvate. Inițierea tratamentului cu antibiotice adresate microorganismelor cu probabilitatea cea mai mare de a fi cauzatoare de infecție se poate impune înainte de a obține rezultatele

Boala Granulomatoasă Cronică

culturilor. Este important să se identifice agentul care a determinat infecția, putându-se afla astfel sensibilitatea microorganismului la antibiotice. De obicei, pentru tratamentul infecțiilor severe la pacienții cu CGD, sunt folosite antibiotice cu administrare intravenoasă iar ameliorarea clinică se înregistrează abia după un număr de zile, în ciuda tratamentului adecvat cu antibiotice. În trecut, s-au folosit transfuzii cu granulocite la acei pacienți cu CGD la care terapia agresivă cu antibiotice nu a dat rezultate, infecția punând în pericol viața pacientului. Din fericire, acest tratament nu se mai utilizează, datorită accesibilității la medicamente antibacteriene și antifungice de nouă generație, mai potente.

Unii pacienți cu CGD, în special copiii mici, au infecții foarte frecvente, astfel încât se impune recomandarea administrării continue de antibiotice orale (profilaxie). Pacienții cu CGD care primesc profilaxie cu antibiotice pot să aibă perioade fără infecții și intervale prelungite între infecțiile serioase. Cel mai eficient antibiotic folosit în prevenirea infecțiilor bacteriene în CGD este o combinație între trimethoprim și sulfamethoxazol, uneori denumită co-trimazol sau întâlnită sub denumirea comercială de Bactrim sau Septra. Acesta reduce frecvența infecțiilor bacteriene cu aproximativ 70%. Este un agent sigur și eficient în cazul pacienților cu CGD, deoarece are un spectru larg pentru cei mai mulți agenți patogeni care cauzează infecțiile în CGD și nu influențează flora intestinală normală, cea mai mare parte a bacteriilor intestinale protective nefiind afectate. Un alt fapt important privind profilaxia cu co-trimazol este acela că pare să nu scadă în eficiență. Aceasta se datorează faptului că bacteriile implicate în CGD nu se întâlnesc în mod normal la pacienți cu excepția sediului infecției. De aceea aceste microorganisme nu devin rezistente la medicația profilactică.

Un produs natural al sistemului imun, gamainterferonul, este de asemenea folosit în tratamentul pacienților cu CGD prin stimularea sistemului lor

imun. S-a dovedit că pacienții cu CGD care primesc tratament cu gamainterferon au cu 70% mai puține infecții și chiar dacă contactează vreo infecție, aceasta nu este foarte severă. Pacienții cu CGD nu au un deficit de gamainterferon iar gamainterferonul nu vindecă CGD. Gamainterferonul crește imunitatea pe mai multe căi, compensând parțial deficitul producției de peroxid de hidrogen. Gamainterferonul poate avea efecte adverse cum ar fi febră, coșmaruri, oboseală și scăderea capacității de concentrare. Antipireticele ca Motrin sau Advil pot fi de folos în aceste situații. Unii pacienți refuză gamainterferonul deoarece nu acceptă injecțiile ca urmare a costului sau efectelor sale adverse intolerabile. Există dovezi care arată că doze chiar mai mici decât cele standard pentru gamainterferon pot proteja împotriva infecției. De aceea, o serie de experți în domeniu au sugerat că pacienții care decid să nu ia gamainterferon pentru oricare din motivele expuse mai sus ar trebui să ia în considerare administrarea inițială de doze mai mici sau mai puțin frecvente. Efectele adverse sunt dependente de doza administrată și pot fi reduse sau eliminate prin scăderea acesteia, profilaxia infecției fiind asigurată chiar la doze mai mici sau mai reduse ca frecvență.

Recent s-a demonstrat că doze zilnice de agenți antifungici orali pot reduce frecvența infecțiilor cu ciuperci în CGD. O profilaxie maximă a infecțiilor la pacienții cu CGD este asigurată de tratamentul oral zilnic cu co-trimazol și itraconazol împreună, plus injecții cu gamainterferon trei zile pe săptămână. Sub acest regim profilactic s-a constatat că pacienții cu CGD pot dezvolta, în medie, o infecție severă o dată la fiecare patru ani. Bineînțeles, factorii genetici și circumstanțele individuale fac ca unii pacienți cu CGD să aibă infecții mai frecvente în timp ce alții pot avea infecții chiar mai rar de patru ani.

CGD poate fi vindecată prin transplant medular, dar cei mai mulți pacienți nu optează pentru această variantă de tratament. Acest lucru se datorează

Boala Granulomatoasă Cronică

faptului că nu au un donator compatibil înrudit sau pentru că se simt suficient de bine cu terapia convențională, considerând că nu sunt capabili să-și asume riscurile asociate transplantului. Dar este bine de știut că, pentru acei pacienți cu CGD care au frecvent infecții amenințătoare de viață, transplantul medular poate fi o opțiune terapeutică. Terapia genică nu este încă utilizată pentru vindecarea CGD. Există câteva laboratoare unde se încearcă acest nou tratament iar terapia genică poate fi o opțiune în viitor.

Mulți medici sugerează că înotul trebuie să se practice în piscine bine clorurate. Lacurile cu apă dulce, în special, dar și cele cu apă sărată pot expune pacienții cu CGD la microorganisme care nu sunt virulente (sau infecțioase) în mod normal, dar care pot determina infecții la aceștia. *Aspergillus*-ul se găsește în multe eșantioane de marijuana, de aceea pacienții cu CGD trebuie să fie descurajați să fumeze marijuana. Un risc major pentru pacienții cu CGD îl reprezintă manipularea gunoiului de grădină (scoarță de copac putrezită); acest tip de expunere determină o formă gravă și amenințătoare de viață de pneumonie prin inhalarea acută de *Aspergillus*. În gospodăriile pacienților cu CGD nu trebuie să se folosească gunoi de grădină iar aceștia trebuie să stea în casă în timpul utilizării lui în curțile vecine. Odată ce gunoiul de grădină a fost încorporat în pământ și nu se mai răspândește, nu mai constituie un pericol pentru pacienții cu CGD. Aceștia trebuie de asemenea să evite transportul gunoiului de grajd, replantarea florilor din casă, curățirea pivnițelor sau garajelor, demolarea construcțiilor, praful, iarba sau fânul mucegăite. Deoarece tratamentul precoce al infecțiilor este foarte important, pacienților li se recomandă să consulte medicul lor curant chiar și în cazul infecțiilor minore.

PROGNOSTIC

Calitatea vieții multor pacienți cu CGD s-a îmbunătățit remarcabil datorită înțelegerii anomaliilor celulelor fagocitare și tratamentului precoce și agresiv cu antibiotice, chiar din momentul apariției unei infecții. În ultimii 20 de ani s-a înregistrat o scădere remarcabilă a ratei mortalității și morbidității. Marea majoritate a copiilor cu CGD ajung la vârsta adultă și mulți pacienți adulți cu CGD au locuri de muncă cu responsabilitate, se căsătoresc și au copii. Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți cu CGD continuă să prezinte un risc semnificativ pentru infecții, trebuie să urmeze tratamentul profilactic și să fie vigilenți în vederea unui diagnostic și tratament precoce ale unei eventuale infecții. Pacienții cu CGD pot necesita spitalizări repetate, efectuarea a numeroase investigații pentru identificarea sediului și cauzei infecției iar tratamentul infecțiilor grave reclamă de obicei administrarea intravenoasă de antibiotic. Intervalele dintre infecții au fost mărite prin tratament profilactic cu antibiotice și gamainterferon. Infecțiile grave tind să se rarească la vârsta adolescenței. Din nou trebuie subliniat faptul că pacienții cu CGD pot să absolve liceul, facultatea, și să ducă o viață relativ normală.

Organizația globală care luptă pentru ameliorarea calitatii vietii pacientilor cu imunodeficiențe primare.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI este o organizație caritabilă din UK, număr de înregistrare 1058005



www.arpid.ro

octapharma

Versiunea in limba romana a fost realizata cu sprijinul Octapharma.



Copyright © 2007 de către Fundația pentru Imunodeficiențe, USA
Ghidul pacientului & familiei sale cu imunodeficiențe primare, din care acest material este autorizat, a fost conceput de către Fundația pentru Imunodeficiențe și susținut de către Baxter Healthcare Corporation