

Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques
Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport Nutricional Pediàtriques
Servei de Radiologia Pediàtrica
Servei de Farmàcia
Servei d'Immunologia
Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica
Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Unitat d'Oftalmologia Pediàtrica



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico		DATA DOCUMENT		Febrero 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	2 de 9

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTOR/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Riviere		Jacques	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Segarra	Canton	Oscar	Facultatiu especialista	Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport Nutricional pediàtriques
Moreno	Galdo	Antonio	Cap de Secció	Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques
Coma	Muñoz	Anna	Facultativa especialista	Servei de Radiologia pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Hernández	Gonzalez	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
Alonso	Garcia	Laura	Facultativa especialista	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Clemente	Leon	Maria	Facultativa especialista	Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica
Campins	Marti	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
López	Seguer	Laura	Psicòloga	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Martin	Begue	Nieves	Facultativa especialista	Unitat d'Oftalmologia Pediàtrica
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V2	PÀGINES	3 de 9

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para un correcto diagnóstico, tratamiento, seguimiento y medidas preventivas a seguir en el paciente en edad pediátrica afecto de una enfermedad granulomatosa crónica.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación.

1. JUSTIFICACIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una IDP que se engloba dentro del grupo de defectos de fagocitos, el tercer grupo más numeroso de IDP. Actualmente, aunque se dispone de un tratamiento curativo para esta enfermedad (trasplante de precursores hematopoyéticos o terapia génica), en la mayoría de casos son necesarios muchos controles médicos y exploraciones complementarias previas al mismo para detectar y resolver las complicaciones que puedan aparecer y disminuir así la morbimortalidad, hecho que, en gran parte, determinará el éxito del tratamiento curativo. Tras la realización del trasplante, el seguimiento será el que corresponde al protocolo conjunto correspondiente cuyo seguimiento inmunológico se describe [aquí](#).

2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con una EGC. La [infografía](#) correspondiente a EGC ofrece información de la enfermedad al paciente y a los familiares.



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	4 de 9

3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (<18 años) afectados de una EGC controlados en nuestro centro.

Posteriormente, los pacientes serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo ([ver aquí](#)).

4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1. DIAGNÓSTICO DE LA EGC

Se basa en los criterios diagnósticos de la *European Society for Immunodeficiencies (ESID)* ([enlace](#)) siendo el test de oxidación por citometría de flujo la prueba diagnóstica clave (se debe confirmar el resultado en al menos dos ocasiones). La confirmación genética es imprescindible para ofrecer consejo genético a la familia.

4.2. TRATAMIENTO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LA EGC .

El tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la terapia génica (en algunos casos ligados al cromosoma X) siempre y cuando se disponga de donante adecuado, o en el caso de la terapia génica, sea un procedimiento disponible. En la actualidad se considera que se debe plantear esta opción curativa lo antes posible en **TODOS** los pacientes con diagnóstico de EGC. Hasta la realización del tratamiento curativo se indica a todos los pacientes profilaxis antibacteriana (trimetoprim-sulfametoxazol) y antifúngica (itraconazol - o posaconazol debido a su mejor biodisponibilidad-) valorando la administración de interferón gamma subcutáneo (**tabla 1**) junto con medidas de protección para evitar infecciones (**tabla 2**).

Según las complicaciones que se desarrollen (infecciones, fenómenos inflamatorios...) se deberán asociar diferentes tratamientos dirigidos específicamente a estas manifestaciones.



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	5 de 9

Tabla 1. Fármacos indicados como profilaxis en los pacientes con EGC

MEDICAMENTO	DOSIS	CONSIDERACIONES
Trimetoprim-sulfametoxazol (vía oral)	5 mg/kg/día de trimetoprim (TMP) en 1-2 dosis al día (máx.160 mg de TMP/día)	Contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fostato-deshidrogenasa
Itraconazol suspensión (vía oral)	6-10 mg/kg/ día (dosis única) (máx. 200mg/día)	Monitorizaremos las concentraciones plasmáticas de posaconazol cada 6 meses en el caso de uso de suspensión (ver enlace)
Posaconazol suspensión o comprimidos (vía oral)	< 12 años y 35 kg: ver dosificaciones ¹⁰ >12 años y 35 kg: 300 mg/día en una sola dosis	
Interferon-gamma (subcutáneo)	Si SC > 0,5 m ² = 50 mcg/m ² Si SC < 0,5 m ² = 1,5 mcg/kg (administración L,X,V) Equivalencia: 100 mcg= 2 MUI	Se valorará su retirada durante los procesos inflamatorios activos

Tabla 2. Medidas de protección recomendadas en los pacientes con EGC

- Mantenimiento de una buena salud bucal.
- Evitación de establos, graneros, cuevas y lugares húmedos y con polvo
- Evitación de ambientes con heno, astillas y compostaje y la realización de labores de jardinería para evitar la inhalación de partículas fúngicas.
- Evitación de áreas de juego con virutas de madera prefiriendo tierra o grava.
- Profilaxis antibiótica ante manipulaciones dentarias.
- Se permite la convivencia con animales (excepto reptiles) pero debe evitarse el uso de serrín así como la acumulación de excrementos.
- Vaciado de los vaporizadores diariamente y lavarlos con lejía.



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	6 de 9

4.3. SEGUIMIENTO DE LA EGC

Es una inmunodeficiencia que puede afectar a muchos órganos y sistemas y por lo tanto asociar múltiples manifestaciones clínicas tanto infecciosas (bacterias, hongos...) como inflamatorias, por lo que requiere control por múltiples especialistas, así como soporte psicológico por tratarse de una enfermedad crónica y potencialmente grave.

En la **tabla 3** se proponen las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento de los pacientes en la fase previa a poder realizar el tratamiento curativo.

Tabla 3. Seguimiento del paciente pediátrico con una EGC (*)

RESPIRATORIO	Control clínico Cada 6-12meses	Espirometría (> 4 años) Anual	Pletismografía con DLCO (> 8 años) Anual	TC torácica Cada 5 años si asintomático/ cada 2 años o antes si TC previa es patológica
HEMATOLÓGICO	Hemograma, bioquímica y concentraciones plasmáticas de antifúngicos (si procede) Cada 6 meses			
INMUNOLÓGICO	Control clínico^(**) + peso y talla^(***) Cada 6 meses			



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	7 de 9

GASTROINTESTINAL	Control clínico y analítico (transaminasas bilirrubina, GGT,FFAA,PCR y VSG) Cada 6-12 meses	Ecografía abdominal Cada dos años	Estudio de calprotectina en heces Cada 6 meses	Endoscopia/ Colonoscoia Cuando haya síntomas y precozmente en caso de valores de calprotectina alterados
OFTALMOLOGICO****	Valoración oftalmológica y fondo de ojo Al diagnóstico y luego semestral hasta los 4 años y anual a partir de los 5 años			

(*) Las pruebas se adaptarán ante la aparición de una sintomatología concreta, agilizándose la realización de éstas cuando sea necesario y con el objetivo claro de demostrar la causa exacta de la misma.

(**) Se realizarán visitas periódicas con la psicóloga de la unidad coincidiendo con los controles médicos.

(**) Remitiremos al paciente a endocrinología si:

- Se detecta estancamiento de peso y talla o percentiles muy disminuidos.
- A todos los pacientes "asintomáticos" a los 9 años en el caso de las niñas y a los 10 años en el caso de los niños para evaluar retraso puberal.

(**) También está indicado un seguimiento oftalmológico tras el tratamiento curativo (TPH o terapia génica).



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V2	PÀGINES	8 de 9

4.4. VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES CON EGC

Vacunas recomendadas	Vacunas contraindicadas	Comentarios
Neumocócica (pauta secuencial: 13v + 23 v) Meningocócica ACYW conjugada Meningocócica B Gripe VVZ (para evitar sobreinfecciones bacterianas)	Vacunas bacterianas atenuadas (BCG y tifoidea oral)	Vacunación según calendario de vacunación sistemática (todas las vacunas inactivadas y las vacunas virales atenuadas son probablemente seguras y efectivas)

5. PROTOCOLOS RELACIONADOS

Protocolo de transición del paciente pediátrico con una IDP desde pediatría a la unidad de adultos (disponible aquí)
Seguimiento del paciente post trasplantado por una IDP (disponible aquí)
Vacunación en IDP (disponible aquí)



TÍTOL DOCUMENT	Enfermedad granulomatosa crónica en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Febrero 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	9 de 9

6. BIBLIOGRAFIA

1. Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A Comprehensive Approach to the Management of Children and Adults with Chronic Granulomatous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1082-1088.
2. Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. 2012 Aug 9 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99496/>
3. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:242-53.
4. Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, Rivaud E, Pilmis B, Borie R et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J.* 2015;45:1613-23.
5. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:17.
6. Gallin JI, Alling DW, Harry L, Malech HL, Wesley R, Deloris K et al. Itraconazole to Prevent Fungal Infections in Chronic Granulomatous Disease. *NEJM.* 2003;348:2416-22.
7. Jancel T, Shaw PA, Hallahan CW, Kim T, Freeman AF, Holland SM. et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole oral suspension in paediatric patients younger than 13 years of age: a retrospective analysis and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:75-79.
8. Parta M, Kelly C, Kwatema N, Theobald N, Hilligoss D, Qin J et al. Allogeneic Reduced-Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease: a Single-Center Prospective Trial. *J Clin Immunol.* 2017;37:548-55.
9. Agencia de Salut Pública de Catalunya. Manual de vacunacions de Catalunya. (1ª ed). Barcelona, maig 2018.
10. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(suppl_1):S25-S30.