



Doença Granulomatosa Crônica

Chronic Granulomatous Disease

Enfermedad Granulomatosa Crónica

Marcelo da Silva de Oliveira Júnior¹, Victória Silva Schuab Vieira¹, Giovanna Aloan de Almeida¹, Cecília Lorraine Santos Fernandes¹, Clara Tamiozzo Arraes¹, Gabriella Fabiana Molinário Alves da Silva¹, Carla Pires Veríssimo¹, Bárbara Gomes da Rosa¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a fisiopatologia da Doença Granulomatosa Crônica (DGC) e suas principais manifestações clínicas. **Revisão bibliográfica:** A DGC é uma imunodeficiência primária causada por mutações nos genes que codificam componentes do complexo NADPH oxidase, essencial para a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) pelas células fagocitárias. A deficiência na geração de EROs compromete a eliminação de patógenos, resultando em infecções recorrentes e uma resposta inflamatória inadequada. Clinicamente, a DGC manifesta-se com infecções pulmonares frequentes, infiltrados nodulares e abscessos. Além disso, pode afetar o trato gastrointestinal, causando obstruções e inflamações crônicas. A formação de granulomas, característica da doença, compromete órgãos como fígado e rins, podendo afetar suas funções e aumentar o risco de complicações. **Considerações finais:** O diagnóstico precoce é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, permitindo a identificação e o manejo adequado das manifestações da doença. O tratamento envolve antibióticos, antifúngicos e corticoterapia, além de acompanhamento médico contínuo. Medidas terapêuticas adequadas contribuem para um melhor prognóstico, reduzindo morbidade e prevenindo complicações fatais.

Palavras-chave: Doença granulomatosa crônica, Imunodeficiência genética, Espécies reativas de oxigênio, Resposta inflamatória.

ABSTRACT

Objective: To describe the pathophysiology of Chronic Granulomatous Disease (CGD) and its main clinical manifestations. **Literature review:** CGD is a primary immunodeficiency caused by mutations in genes encoding components of the NADPH oxidase complex, essential to produce reactive oxygen species (ROS) by phagocytic cells. The inability to generate ROS compromises pathogen elimination, resulting in recurrent infections and a dysregulated inflammatory response. Clinically, CGD manifests with frequent lung infections, often associated with nodular infiltrates and abscess formation. Additionally, the disease affects the gastrointestinal tract, contributing to chronic inflammation and obstructions. A hallmark of CGD is the formation of granulomas, which can impair the function of organs such as the liver and kidneys, leading to significant morbidity. **Final considerations:** Early diagnosis is essential to improving patients' quality of life, as timely identification and management help prevent severe complications that can hinder child development. Therapeutic strategies include antibiotics, antifungals, and corticosteroid therapy, requiring continuous medical monitoring. Given the chronic nature of CGD, adequate medical follow-up and individualized treatment approaches are crucial to improving prognosis, reducing morbidity, and preventing life-threatening complications.

Keywords: Chronic granulomatous disease, Genetic immunodeficiency, Reactive oxygen species, Inflammatory response.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Describir la fisiopatología de la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y sus principales manifestaciones clínicas. **Revisión de la literatura:** La EGC es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en los genes que codifican componentes del complejo NADPH oxidasa, esencial para la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por parte de las células fagocíticas. La deficiencia en la generación de ROS compromete la eliminación de patógenos, provocando infecciones recurrentes y una respuesta inflamatoria disfuncional. Clínicamente, la EGC se manifiesta con infecciones pulmonares frecuentes, infiltrados nodulares y abscesos. Además, afecta el tracto gastrointestinal, favoreciendo obstrucciones e inflamación crónica. La formación de granulomas, característica de la enfermedad, puede comprometer la función de órganos como el hígado y los riñones, generando morbilidad significativa. **Consideraciones finales:** El diagnóstico temprano es clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones graves. El tratamiento incluye antibióticos, antifúngicos y corticosteroides, requiriendo monitorización médica continua. Dado el carácter crónico de la EGC, un seguimiento adecuado y un enfoque terapéutico individualizado son fundamentales para mejorar el pronóstico, reducir la morbilidad y prevenir complicaciones potencialmente fatales.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica, Inmunodeficiencia genética, Especies reactivas de oxígeno, Respuesta inflamatoria.

INTRODUÇÃO

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma condição rara com uma incidência estimada de aproximadamente 1 caso por 250.000 nascidos vivos. Vem desafiando médicos e pesquisadores desde que foi reconhecida pela primeira vez na década de 1950, onde recebeu o nome de "Doença Granulomatosa Fatal da Infância". Desde então, a doença vem ganhando destaque nos estudos de imunologia e pediatria devido à um defeito na produção de intermediários reativos do oxigênio nos fagócitos, comprometendo a capacidade do organismo de combater infecções bacterianas e fúngicas. A nível molecular, a DGC, é caracterizada como uma imunodeficiência genética que afeta a codificação dos componentes do complexo NADPH Oxidase, complexo enzimático ligado à membrana celular com relação ao meio extracelular, tendo como formas derivadas NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DOUX1 e DOUX2.

O resultado desse déficit imunológico consiste na redução da produção de espécies reativas de oxigênio em células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, o que, conseqüentemente, traz como prejuízo ao ser humano a significativa falha de capacidade em combater infecções, de modo que sem as espécies reativas de oxigênio (EROs), durante o processo de fagocitose, torna-se árdua a destruição de microrganismos invasores. A produção insuficiente de EROs ocasiona, além do distúrbio imunológico, resposta inflamatória inadequada (BONILHA LRCM, et al., 2010).

O estudo sobre a doença se concentrou entre as décadas de 60 a 80, tendo como principais nomes Janeway, Landing, Shirkey, Bridges e Good. Durante esse intervalo de tempo, foi verificado, primeiramente, que a doença era adquirida por herança genética ligada ao cromossomo X, quando as mutações afetavam os genes CYBB e gn91phox (NOX2), afetando unicamente indivíduos, biologicamente, do sexo masculino. No entanto, posteriormente, identificaram um caso da doença em uma paciente, biologicamente, do sexo feminino. Isso trouxe como consideração que a doença também pode se manifestar em razão de herança autossômica recessiva, quando as mutações genéticas ocorrem nos genes CYBA, NCF1, NCF2, NCF4 e CYBC1 (FERREIRA IF, et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, a DGC é uma doença que pode acometer múltiplos órgãos de forma simultânea ou isolada. Esse trabalho, com base na revisão de literatura, buscou enfatizar as principais lesões que podem ocorrer em prol da manifestação desta patologia crônica. Entre as estruturas mais frequentemente afetadas, destacam-se as lesões pulmonares, do trato gastrointestinal, hepáticas e do trato geniturinário. Notavelmente, o acometimento pulmonar é uma das manifestações iniciais mais comuns, muitas vezes representando o ponto de disseminação da doença para outros órgãos.

Essas manifestações clínicas podem ser sistematizadas, que destaca os principais órgãos acometidos e suas respectivas alterações patológicas associadas (PRESA AR, et al., 2023). Por se tratar de uma doença

de caráter sistêmico, quando manifestada, a DGC pode apresentar uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos, além do aparecimento dos granulomas. Entre as manifestações mais comuns destacam-se, impetigo, eczemas, abscessos subcutâneos, linfadenopatias, pneumonias, abscesso hepático, infecções do trato urinário, osteomielite e gastroenteropatias, cada uma com suas respectivas complicações clínicas. Vale ressaltar que, quando acomete o trato urinário e gastrointestinal, de maneira obstrutiva, pode levar a comprometimento nutricional, atraso no crescimento e, em casos mais graves, evolução para óbito (MELO KM, et al., 2023).

O diagnóstico da DGC pode ser realizado por meio de dois testes laboratoriais principais: o teste da dihidrorodamina (DHR) e o teste do nitroblue tetrazolium (NBT). Ambos se baseiam no fato de que a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) está comprometida devido a um defeito nas células fagocíticas, prejudicando sua capacidade de eliminar microrganismos fagocitados. A Dihidrorodamina (DHR) é um exame de alta sensibilidade para o diagnóstico da DGC, utilizado para quantificar a porcentagem de células fagocíticas capazes de produzir EROs. A dihidrorodamina é uma substância fluorescente que, na presença dessas espécies reativas, sofre oxidação, emitindo um sinal mensurável por citometria de fluxo. Em pacientes com DGC, observa-se uma redução ou ausência desse sinal, refletindo a deficiência funcional dos fagócitos (OLIVEIRA TS, 2022).

O Nitroblue tetrazolium (NBT) é usado para diagnosticar alterações congênitas em função dos neutrófilos. O NBT é um corante solúvel que, quando reduzido por EROs, se converte em formazan, um precipitado azul insolúvel. Em neutrófilos normais, essa conversão ocorre normalmente, conferindo ao teste uma coloração azul intensa. No entanto, em pacientes com DGC, devido à falha na produção de EROs, o NBT não é reduzido, resultando em uma coloração pálida ou ausente (JÚNIOR EBO, 2006). Os pacientes com DGC podem apresentar um maior risco de infecção por micobactérias, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose (TB), uma infecção bacteriana de alta prevalência mundial, especialmente em países tropicais.

O desenvolvimento da doença pelo bacilo da TB depende da interação entre os fatores imunológicos do hospedeiro (IL-17) e a agressividade do agente infeccioso. Entre os patógenos mais frequentemente envolvidos estão o *Mycobacterium tuberculosis* e o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), utilizado na vacina contra a tuberculose. Em países como o Brasil, em que a tuberculose é endêmica, a vacinação com BCG é administrada nos primeiros meses de vida, geralmente no período neonatal. Relatos na América Latina indicam que pacientes podem desenvolver infecções micobacterianas após a vacinação com BCG. Entretanto, nesses indivíduos, a doença tende a se manifestar de forma localizada e grave, sem disseminação sistêmica (PONTES RL, 2022).

Nas últimas décadas, avanços significativos possibilitaram uma compreensão mais precisa da base genética e funcional da DGC. No entanto, ainda existem manejo clínico eficaz e o diagnóstico precoce ainda enfrentam desafios consideráveis. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo fornecer aos médicos brasileiros um panorama atualizado e prático da incidência e manifestação da Doença Granulomatosa Crônica nos diferentes órgãos, destacando suas principais repercussões clínicas e correlações com outras condições de saúde.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Lesão pulmonar

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é uma condição rara com uma incidência estimada de aproximadamente 1 caso por 250.000 nascidos vivos. Vem desafiando médicos e pesquisadores desde que foi reconhecida pela primeira vez na década de 1950, onde recebeu o nome de "Doença Granulomatosa Fatal da Infância". Desde então, a doença vem ganhando destaque nos estudos de imunologia e pediatria devido a um defeito na produção de intermediários reativos do oxigênio nos fagócitos, comprometendo a capacidade do organismo de combater infecções bacterianas e fúngicas. A nível molecular, a DGC, é caracterizada como uma imunodeficiência genética que afeta a codificação dos componentes do complexo NADPH Oxidase,

complexo enzimático ligado à membrana celular com relação ao meio extracelular, tendo como formas derivadas NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DOUX1 e DOUX2.

O resultado desse déficit imunológico consiste na redução da produção de espécies reativas de oxigênio em células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, o que, conseqüentemente, traz como prejuízo ao ser humano a significativa falha de capacidade em combater infecções, de modo que sem as espécies reativas de oxigênio (EROs), durante o processo de fagocitose, torna-se árdua a destruição de microrganismos invasores. A produção insuficiente de EROs ocasiona, além do distúrbio imunológico, resposta inflamatória inadequada (PONTES RL, 2022; BERNARDO LDG, 2023).

Clinicamente, as lesões pulmonares na DGC manifestam-se predominantemente como infiltrado e nódulo pulmonar. As infiltrações são usualmente bilaterais e simétricas, com prevalência nos lobos superiores. Eles dispõem-se difusamente, principalmente no interstício subpleural e peribroncovascular, mas também nos septos interlobulares. Podem apresentar habitualmente uma configuração irregular, sendo múltiplos e bilaterais, com localização em regiões periféricas, e predominância também nos lobos superiores. Os achados radiológicos característicos auxiliam no diagnóstico e incluem lesões pulmonares, como consolidações, opacidades em vidro fosco, espessamento septal e nódulos centrilobulares.

Em estágios mais avançados, é comum observar a presença de bronquiectasias, opacidades em "árvore em brotamento" e cicatrizes fibróticas, indicativas de um processo inflamatório crônico que compromete a função respiratória (CONSTANTINO TSS e GOUDOURIS ES, 2020). Apesar dessas características sugestivas, os achados radiológicos da DGC não são exclusivos da doença, podendo ser confundidos com outras condições inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Diante dessa sobreposição diagnóstica, a avaliação histopatológica das lesões pulmonares é frequentemente necessária, especialmente quando há suspeita de malignidade. Essa análise permite diferenciar processos infecciosos e inflamatórios de possíveis neoplasias pulmonares, assegurando um diagnóstico definitivo e um manejo clínico mais preciso (MAIA LGAB, 2021).

Entre os diagnósticos diferenciais de lesões pulmonares na DGC, a TB representa um desafio particular, devido à sua alta prevalência mundial e à possível relação com a imunodeficiência subjacente. A TB pulmonar pode assumir uma forma pseudotumoral, caracterizada por massa pulmonar inflamatória, que pode ser confundida com neoplasias primárias ou metastáticas. Essa manifestação torna o diagnóstico desafiador, uma vez que as amostras bacteriológicas frequentemente são negativas, dificultando a diferenciação entre um processo infeccioso e uma reação inflamatória crônica. Exames de imagem, como a tomografia computadorizada de tórax, frequentemente revelam lesões pulmonares múltiplas, nódulos centrilobulares, espessamento septal e bronquiectasias, padrões que podem se sobrepor a outras doenças pulmonares (MELO KM, et al., 2023).

Diante desse cenário, o manejo clínico da lesão pulmonar na DGC deve considerar esquemas antimicrobianos de amplo espectro, como Sulfametoxazol + Trimetoprima, que demonstrou reduzir infecções bacterianas, embora não tenha impacto significativo na prevenção de infecções fúngicas, particularmente as infecções invasivas por *Aspergillus* spp., que continuam sendo uma das principais causas de óbito nesses pacientes. Dessa forma, em quadros graves e refratários, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido considerado uma alternativa terapêutica, com potencial para oferecer uma abordagem mais definitiva no controle da doença (OLIVEIRA TS, 2022).

Lesão trato gastrointestinal

Embora a DGC, seja primariamente reconhecida como uma imunodeficiência primária, sua manifestação no trato gastrointestinal (TGI) é uma complicação relevante, frequentemente associada a inflamações granulomatosas crônicas. Essas alterações podem resultar em sintomas gastrintestinais persistentes e impactar significativamente na morbidade dos pacientes e aumento da incidência de complicações ao longo do tempo. É capaz de apresentar respostas inflamatórias aumentadas mesmo na ausência de agentes infecciosos. Essa patologia pode acometer qualquer local do TGI, desde a cavidade oral até ânus, porém, tem maior incidência no íleo terminal ou no cólon, locais onde se observa maior concentração de tecido linfóide

e intensa atividade imunológica da mucosa intestinal. Ainda que a etiologia não tenha sido completamente determinada, diversos fatores são considerados determinantes para sua patogênese. Entre eles, destacam-se influências ambientais, alterações na microbiota intestinal, disfunções na barreira epitelial intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis, e respostas imunológicas desreguladas (FERREIRA IF, et al., 2020).

A integridade intestinal é fundamental para a homeostase imunológica e é mantida por múltiplos mecanismos de defesa, incluindo a camada epitelial de revestimento, células caliciformes produtoras de muco, células de Paneth produtoras de peptídeos antimicrobianos e imunoglobulina A (IgA), que atua na proteção da mucosa contra patógenos. Além disso, o tecido linfóide associado à mucosa (GALT), como as placas de Peyer, desempenha um papel central na regulação da resposta imune intestinal. A disfunção nesses mecanismos compromete a capacidade do TGI de conter respostas inflamatórias controladas, favorecendo a formação de granulomas e inflamação persistente, características marcantes da DGC (JUSTIZ-VAILLANT AA, et al., 2023).

A mutação no gene CYBC1 que codifica as proteínas transmembranares em p22phox e gp91phox podem resultar no genótipo associado à DGC. Tanto a p22phox, quanto a gp91phox, auxiliam em sinergia a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são utilizadas para eliminar patógenos durante a resposta imune. A deficiência dessas proteínas prejudica a função fagocítica dos neutrófilos e macrófagos, tornando os pacientes mais suscetíveis a infecções e contribuindo para o desenvolvimento de inflamação intestinal crônica, mesmo na ausência de agentes infecciosos ativos. Esse desequilíbrio imunológico leva ao surgimento de um processo inflamatório espontâneo direcionado contra a microbiota intestinal, contribuindo para o desenvolvimento de sintomas clínicos como diarreia crônica, dor abdominal, perda de peso, febre, anorexia, hematoquezia e estomatite (KHANNA G, et al., 2005; MARKS DJ, et al., 2009).

Além das manifestações clínicas, a avaliação histopatológica e os achados de imagem auxiliam no diagnóstico diferencial da DGC com outras enteropatias crônicas. Exames como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), que ajudam a identificar espessamento da parede intestinal, padrões de inflamação segmentar (“lesões em salto”) e abscessos perianais, achados sugestivos da doença. Esses métodos de imagem são fundamentais para a avaliação da gravidade do acometimento intestinal e para o planejamento terapêutico (GRAMMATIKOS A e GENNERY AR, 2024).

Diante da intensa inflamação intestinal e dos sintomas incapacitantes, a estratégia terapêutica deve ser abrangente e multidisciplinar, visando reduzir a inflamação e evitar complicações. A abordagem primária é o uso de corticosteroides isoladamente, podendo ser administrados isoladamente ou em combinação com antibióticos e antifúngicos, a fim de prevenir infecções secundárias. Alternativamente, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como sulfassalazina e mesalazina, podem ser administrados para reduzir a inflamação e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SILVA RB, et al., 2020).

Nos últimos anos, avanços terapêuticos significativos vêm sendo explorados, ampliando as opções de tratamento para a DGC. Terapias biológicas, como o uso de anticorpos monoclonais contra o TNF- α (ex: infliximabe, adalimumabe), têm demonstrado eficácia em modular a resposta inflamatória, podendo representar uma alternativa viável para pacientes com inflamação refratária. Outra abordagem inovadora é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT), uma intervenção que pode não apenas curar a (DGC), mas também tratar complicações inflamatórias associadas. Além disso, estratégias de proteção da barreira intestinal, como o uso de probióticos específicos e simbióticos, vêm sendo investigados pelo seu potencial de modulação da microbiota intestinal e controle da inflamação. Esses avanços representam uma expansão significativa no arsenal terapêutico disponível, trazendo novas perspectivas para pacientes e profissionais de saúde (JÚNIOR EBO, 2006).

Lesão hepática

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) pode causar inúmeras complicações no fígado, sendo a hepatite granulomatosa e a formação de abscessos hepáticos algumas das manifestações mais frequentes. Esses abscessos ocorrem em até 50% dos casos, sendo mais comuns em crianças e frequentemente causados por *Staphylococcus aureus*, um dos principais patógenos associados à doença. Apesar do nome, a inflamação

hepática na DGC não se caracteriza como uma hepatite clássica, já que os granulomas não estão infiltrados nas células hepáticas mas, sim, no seu parênquima. Entretanto, em algumas condições, como na colangite biliar primária, os granulomas podem se localizar nas tríades portais, afetando a função biliar (SEGER RA, 2008; MARKS DJ, et al., 2009).

Na maioria dos casos, os granulomas são assintomáticos, sendo a hepatomegalia discreta achado clínico mais comum. A icterícia é rara e, quando presente, pode indicar uma causa subjacente adicional, como inflamação extensa ou obstrução biliar secundária. Caso algum sintoma apareça na queixa do mesmo, é sinal de que a causa da DGC hepática seja subjacente a outras doenças, que deram origem a uma inflamação que infiltrou o órgão. Os testes de função hepática, embora frequentemente alterados, são inespecíficos e pouco úteis para um diagnóstico definitivo. Exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada, podem revelar lesões hepáticas, mas não são diagnósticos, pois granulomas podem ser erroneamente interpretados como metástases ou calcificações hepáticas.

O diagnóstico, por sua vez, se dá pela biópsia que identifica granulomas compostos por agregados de macrófagos, linfócitos e células epitelioides (WINKELSTEIN JA, 2000). Embora a DGC raramente comprometa de forma significativa a função hepatocelular, casos graves podem evoluir para fibrose hepática e hipertensão portal, especialmente quando há inflamação crônica persistente ou infecções secundárias. Doenças infecciosas concomitantes, como mononucleose infecciosa, podem agravar o quadro, levando a disfunção hepática progressiva (FURTADO JXA, et al., 2023). Do ponto de vista patológico, a formação de granulomas hepáticos também pode ser observada em outras doenças, como a Esquistossomose Mansônica, uma infecção parasitária altamente prevalente em regiões tropicais.

Essa enfermidade tem outros nomes populares como "doença dos caramujos", "xintose" e, a mais famosa delas, "barriga d'água". O *Schistosoma mansoni*, cujo ciclo de vida envolve moluscos do gênero *Biomphalaria*, pode gerar granulomas intensos nas tríades hepáticas, levando a hepatomegalia e, em casos avançados, à fibrose hepática e hipertensão portal. O processo inflamatório resulta da reação imunológica contra os ovos do parasita, formando granulomas com células epitelioides e gigantes multinucleadas, que podem comprometer progressivamente a funcionalidade do órgão. Assim como na DGC, o diagnóstico definitivo é histopatológico, e a abordagem terapêutica deve incluir o tratamento específico para a infecção de base (YU HH, et al., 2021).

Diante disso, o manejo clínico da DGC com acometimento hepático deve focar na prevenção e controle das infecções oportunistas e no uso de terapias imunomoduladoras para reduzir a inflamação crônica. A utilização de antimicrobianos como sulfametoxazol-trimetoprima tem demonstrado redução na incidência de infecções bacterianas, porém as infecções fúngicas continuam sendo um desafio terapêutico, com *Aspergillus* spp. figurando como um dos principais agentes etiológicos. Nos casos mais graves, terapias avançadas, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT), podem ser consideradas como alternativa para estabilizar o quadro imunológico e evitar a progressão da doença hepática (SANTOS PFAM, et al., 2021).

Lesão trato geniturinário

A DGC pode afetar direta ou indiretamente o trato geniturinário por vias enzimáticas ou através de complicações infecciosas ou inflamatórias. Manifestações geniturinárias foram descritas em até 10–13% dos pacientes, incluindo infecções frequentes do trato urinário, abscessos ou pseudotumores inflamatórios em casos graves. Além disso, outras enfermidades como a sarcoidose, infecções sexualmente transmissíveis e as doenças autoimunes podem induzir a formação de granulomas no sistema geniturinário, aumentando a complexidade diagnóstica. Em casos específicos, essas lesões podem comprometer a função renal, levando à insuficiência renal crônica quando não tratadas adequadamente (SLATTER MA e GENNERY AR, 2023).

O acometimento de granulomas renais são sem dúvidas um dos mais temidos visto que a insuficiência renal é um terrível efeito colateral. Além da DGC, doenças como a sarcoidose renal também podem levar à formação de granulomas não caseosos, afetando principalmente os pulmões, mas com potencial acometimento renal. Essa condição está associada a uma reação anormal das células T helper a antígenos não identificados, que estimulam macrófagos ativados, promovendo a inflamação crônica. Nos rins, essa

disfunção pode levar à formações de cálculos renais e insuficiência renal, que traz consequências árduas para a funcionalidade do órgão, afetando a qualidade de vida do paciente. Seu tratamento é abrangente com o intuito de controlar a disfunção renal progressiva e o metabolismo anormal do cálcio, para rastrear se faz um monitoramento anual da creatinina sérica (BARROSO PP, et al., 2021).

Por fim, cada abordagem é individualizada, como no tratamento crônico da hipercalemia associada à sarcoidose renal se usa glicocorticoide, na hipercalemia aguda é comum fazer a reidratação intravenosa com solução salina normal junto com corticosteroides, já na doença renal crônica terminal o mais indicado seria o transplante (BARROSO PP, et al., 2021). As infecções sexualmente transmissíveis representam outro fator relevante no contexto da DGC, particularmente em regiões endêmicas de países em desenvolvimento, como o Brasil. Entre essas infecções, destaca-se o granuloma inguinal, causado pela bactéria *Klebsiella granulomatis* transmitida predominantemente por contato sexual desprotegido. Clinicamente, os sintomas começam a aparecer entre 1 a 12 semanas após a infecção, se apresentando na forma de caroços avermelhados e indolores próximo a genitália, até que eles se rompem e formam úlceras de odor fétido e por fim, cicatrizas.

Na ausência de tratamento, essas feridas podem avançar em tecidos adjacentes, comprometendo estruturas como o pênis, escroto, virilha e coxa em homens, bem como vulva, vagina e pele perivaginal em mulheres. Em casos mais graves, pode ocorrer disseminação hematogênica, levando à infecção sistêmica e atingindo órgãos como ossos, articulações e fígado. O diagnóstico é confirmado pela identificação microscópica dos corpúsculos de Donovan em amostras das úlceras. O tratamento é baseado na administração prolongada de antibióticos, como azitromicina, e no acompanhamento clínico para evitar recorrências e transmissão. Medidas preventivas, como o uso de preservativos, desempenham um papel fundamental na redução da propagação da infecção (PEREIRA DLC, et al., 2022; PEREIRA PN, et al., 2023).

A granulomatose com poliangite, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener, é outra condição que pode levar ao acometimento do sistema geniturinário na DGC. Trata-se de uma doença autoimune rara caracterizada pela destruição dos vasos sanguíneos de pequeno e médio calibre, com predileção pelos pulmões e rins. Sua etiologia permanece incerta, sem evidências robustas de hereditariedade. O aporte sanguíneo é prejudicado pela inflamação decorrente da resposta imune causando os granulomas nos vasos, que por sua vez, os destroem, obstruindo o fluxo sanguíneo, impedindo a nutrição dos tecidos do corpo e levando à necrose tecidual. Nos rins, essa condição pode evoluir para insuficiência renal aguda e crônica, frequentemente associada à glomerulonefrite necrotizante.

Além disso, manifestações como hematúria, proteinúria e hipertensão arterial são frequentemente observadas. O diagnóstico da granulomatose com poliangite baseia-se na detecção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e na biópsia renal, que revela vasculite necrotizante e granulomas perivasculares. O tratamento envolve corticoterapia de alta dose associada a imunossupressores, como ciclofosfamida e rituximabe. Em casos de insuficiência renal avançada, a hemodiálise pode ser necessária para garantir a sobrevivência do paciente (BACHA DM e DOMINGOS EA, 2022).

Portanto, os granulomas do sistema geniturinário podem comprometer significativamente a função dos órgãos que o compõem, levando a disfunções progressivas se não diagnosticados e tratados precocemente. O acompanhamento médico regular e a realização periódica de exames laboratoriais são essenciais para a detecção precoce dessas lesões, permitindo uma abordagem terapêutica mais eficaz. A identificação precoce dos granulomas possibilita a implementação de estratégias de manejo adequadas, reduzindo o risco de complicações graves e minimizando o impacto da doença na qualidade de vida do paciente (SILVA RB, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce da DGC é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, pois a identificação e o manejo adequado das manifestações da doença podem prevenir complicações graves que prejudicam o desenvolvimento infantil. Como o manejo terapêutico da DGC exige intervenções clínicas desde

os primeiros anos de vida, incluindo antibióticos, antifúngicos e corticoterapia, o acompanhamento médico contínuo torna-se indispensável. Dessa forma, o diagnóstico e as medidas terapêuticas adequadas são necessários para um melhor prognóstico e para a prevenção de complicações fatais.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL M, et al. Sarcoidose e polimorfismo lesional em um paciente do hospital universitário de Vitória/ES, Brasil. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, 2022; 24(1): 58-60.
2. ANDRADE FJX, et al. Mastite granulomatosa crônica: avaliação clínica, métodos de investigação diagnóstica e desfechos terapêuticos. *Revista de Ética e Filosofia Política*, 2023; 3(6).
3. BARBOSA S, et al. Esporotricose no Brasil: uma doença comum a felinos e humanos - revisão de literatura. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 2020; 3(1): 195-199.
4. BENDER LL, et al. Necrobiose lipóidica: uma revisão bibliográfica atualizada. *Revista Saúde Multidisciplinar*, 2024; 16(1).
5. CASTORINO PDL, et al. Relato de caso: associação de leishmaniose mucocutânea e tuberculose pulmonar em paciente imunocompetente. *Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-IAMSPE)*, São Paulo, 2022; 26(1): 101996.
6. CONSTANTINO TS e GOUDOURIS ES. Doença granulomatosa crônica: um relato de caso. *Residência Pediátrica*, 2021; 11(3): 231.
7. DIEGO GBL. Estudo histológico qualitativo e quantitativo das alterações na matriz extracelular (MEC) e imunohistoquímico do infiltrado inflamatório em doenças granulomatosas infecciosas e não infecciosas. Universidade Federal de Minas Gerais, Dissertação, 2023.
8. FERRAZ FI, et al. Manifestações cutâneas na doença de Crohn: diagnóstico e prognóstico. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 13: 4690.
9. GRAMMATIKOS A E GENNERY AR. Inflammatory Complications in Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Med*. 2024; 13(4): 1092.
10. GUILHERME ABML. Sarcoidose pulmonar atípica – a propósito de um caso clínico. Faculdade de medicina da Universidade de Coimbra, 2021.
11. JUSTIZ-VAILLANT AA, et al. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2023; 11(9): 2233.
12. KHANNA G e KAO SC, et al. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *Radiographics*, 2005; 25: 1183.
13. MACHADO BD. Caso de dermatite periorifical granulomatosa ou rosácea granulomatosa? *BSW Journal*, 2022; 5: 220700326.
14. MESCOUTO MK, et al. Doença granulomatosa crônica: características clínicas, seguimento e terapêutica de cinco pacientes pediátricos. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2023; 7(3): 267-272.
15. MARKS DJ, Miyagi K, Rahman FZ, et al. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2009; 104: 117-124.
16. MORAIS S, et al. Genogramas em comunidades afetadas pela hanseníase: explorando aspectos sociais e fatores de risco em Limeira de Mantena - MG. *Revista Científica FACS*, 2023; 23(2): 10-24.
17. NEPOMUCENO PP. Relato de caso inédito de tunelite por paracoccidiodomicose. Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2023.
18. PINTO BP, et al. Sarcoidose oral e cutânea: relato de caso exuberante. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2021; 31: 31413.
19. PONTES LR. Doença granulomatosa crônica: caracterização clínica, genética e imunológica de pacientes com susceptibilidade a infecções e hiperinflação. Universidade de São Paulo, Dissertação, 2022.
20. PRESA AR, et al. Doença granulomatosa crônica no adulto: evolução clínica e opções terapêuticas. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2023; 31(2): 103-107.
21. SANTOS OT. Estudo epidemiológico sobre a doença granulomatosa crônica (DGC): características clínicas e demográficas. Universidade de São Paulo, Dissertação, 2022.
22. SANTOS PF, et al. Tuberculose intratorácica na forma pseudotumoral e óssea como manifestação de doença granulomatosa crônica. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2022; 6(1): 134-140.
23. SEGER RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *British Journal of Haematology*, 2008; 140(3): 255-266.
24. SLATTER MA e GENNERY AR. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Med*. 2023; 12(18): 6083.
25. VIANA SA e BULSONI LB. Mastite granulomatosa e o difícil manejo da doença: uma revisão sistemática de literatura. *Revista Foco*, 2024; 17(6): 5136.
26. YU HH, et al. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61(2): 101-113.
27. WINKELSTEIN JÁ e MARINO MC, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2000; 79(3): 155-169.