



# Tuberculose intratorácica na forma pseudotumoral e óssea como manifestação de doença granulomatosa crônica

*Intrathoracic tuberculosis in the pseudotumoral and bone form as a manifestation of chronic granulomatous disease*

Priscilla Filippo A. M. Santos<sup>1</sup>, Antonio Condino-Neto<sup>2</sup>,  
Lillian Nunes Gomes<sup>2</sup>, Claudete Araújo Cardoso<sup>3</sup>

## RESUMO

A doença granulomatosa crônica (DGC) é um erro inato da imunidade de fagócitos, e ocorre em decorrência de mutações que afetam componentes da enzima NADPH oxidase. Os pacientes são susceptíveis a infecções graves e letais por fungos e bactérias. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um lactente com DGC que apresentou manifestação clínica de tuberculose (TB) intratorácica na forma pseudotumoral e óssea iniciada no período neonatal. O diagnóstico de DGC foi realizado através do teste de DHR e, após o início da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima e itraconazol, o paciente manteve-se estável clinicamente. A mãe e a irmã também apresentaram DHR alterados, a análise genética revelou uma mutação ligada ao X no exon 2 do gene CYBB c.58G>A, levando uma alteração em G20R. É fundamental que o diagnóstico seja realizado o mais precocemente possível, a fim de instituir as orientações aos familiares e tratamento adequado, reduzindo assim complicações infecciosas e melhorando prognóstico.

**Descritores:** Doença granulomatosa crônica, doenças da imunodeficiência primária, tuberculose.

## ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of phagocyte immunity and occurs as a result of mutations that affect components of the NADPH oxidase enzyme. Patients are susceptible to serious and lethal fungal and bacterial infections. The aim of this paper is to report a case of an infant with CGD who presented clinical manifestations of intrathoracic tuberculosis (TB) in the pseudotumoral and bone form, which started in the neonatal period. The diagnosis of CGD was performed using the DHR test and, after starting prophylaxis with sulfamethoxazole-trimethoprim and itraconazole, the patient remained clinically stable. The mother and sister also had altered DHR, genetic analysis revealed an X-linked mutation in exon 2 of the CYBB gene c.58G>A, leading to an alteration in G20R. It is essential that the diagnosis is made as early as possible, in order to establish guidelines for Family members and adequate treatment, thus reducing infectious complications and improving prognosis.

**Keywords:** Chronic granulomatous disease, primary immunodeficiency diseases, tuberculosis.

## Introdução

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma doença genética heterogênea, que foi descrita pela primeira vez na década de 1950. É um erro inato da imunidade raro, caracterizado por infecções graves e recorrentes, devido ao comprometimento funcional do

complexo NADPH oxidase em monócitos e granulócitos neutrofílicos<sup>1,2</sup>. Esse complexo enzimático gera superóxido e é essencial para a morte intracelular de patógenos, fungos e bactérias, pelos fagócitos. Além de apresentar efeitos citotóxicos diretos, a

1. Hospital Municipal Jesus, Ambulatório de Especialidades - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Departamento de Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Departamento Materno-Infantil - Niterói, RJ, Brasil.

Submetido em: 19/08/2021, aceito em: 27/11/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):134-40.

produção de espécies reativas de oxigênio parece ter importância para outras funções imunes inatas. A incidência é variável: 1:1 milhão na Itália<sup>2</sup>, 1:300.000 no Japão<sup>4</sup>, 1:250.000 nos Estados Unidos<sup>1</sup> e 1:70.000 na população árabe israelense<sup>5</sup>.

O pulmão, a pele, os linfonodos e o fígado são os órgãos mais acometidos<sup>1</sup>. Pacientes com DGC podem apresentar tuberculose (TB), que é uma infecção oportunista e de alta prevalência mundial, especialmente em países tropicais<sup>6,7</sup>. O desenvolvimento da doença pelo bacilo da TB depende da interação entre os fatores imunológicos do hospedeiro e a agressividade do agente infeccioso. A TB na forma pseudotumoral é uma entidade rara, sendo difícil o diagnóstico, podendo ser confundido com neoplasia primária ou secundária. As amostras bacteriológicas costumam ser negativas, o que pode causar um atraso no diagnóstico e na terapêutica<sup>6</sup>. O diagnóstico de DGC pode ser realizado pelo teste da dihidrorodamina (DHR), que mede a digestão intracelular de fagócitos, e é confirmado por estudos de genotipagem<sup>8</sup>.

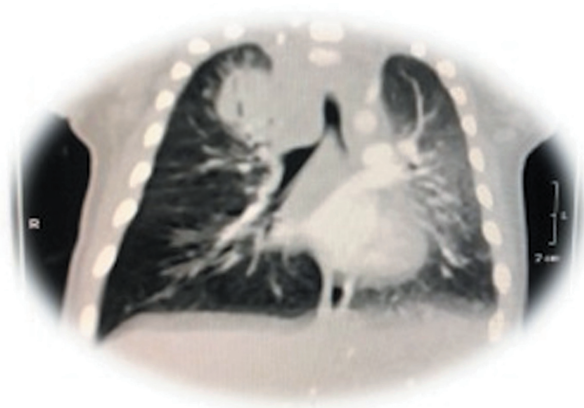
Estudos recentes relataram uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 90% aos 10 anos de idade, atribuída ao diagnóstico precoce e instituição de antibioticoprofilaxia, uso de interferon-gama, profilaxia anti-fúngica e transplante de células-tronco hematopoiéticas<sup>9</sup>. Entretanto, a idade média da morte desses pacientes permanece em torno de 30 a 40 anos<sup>10</sup>.

O objetivo desse estudo é relatar um caso de TB intratorácica na forma pseudotumoral e óssea que é incomum, no período neonatal, como primeira manifestação de doença granulomatosa crônica. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 46255021.4.0000.5259), sendo assinado um termo de consentimento livre e esclarecido pela responsável do paciente.

### Relato de caso

Menino, 12 meses, foi encaminhado para investigação imunológica com história de tuberculose (TB) intratorácica, na forma pseudotumoral e óssea (Figura 1). Recebeu a vacina BCG no período neonatal, sem complicações. Aos 19 dias de vida internou com quadro de febre diária, edema e eritema de primeiro quirodáctilo esquerdo. Durante a investigação da criança não se obteve confirmação microbiológica do *Mycobacterium tuberculosis*, mas pelo aspecto radiológico da imagem pulmonar fez-se o diagnóstico de TB, sendo na ocasião iniciados isoniazida, rifampicina

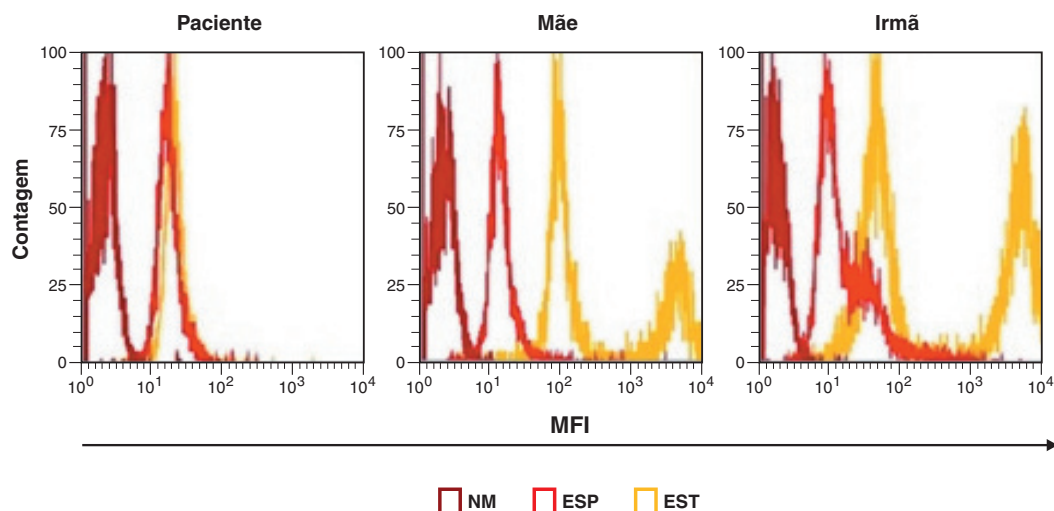
e pirazinamida, com regressão do pseudotumor e remissão completa do quadro ósseo após 12 meses de tratamento. Os pais e a irmã foram investigados para TB, com radiografia de tórax normal e prova tuberculínica reatora, sendo prescrito na ocasião tratamento para infecção latente da tuberculose (ILT). Os marcadores tumorais foram negativos. Posteriormente, o paciente foi internado duas vezes por pneumonia, sem necessidade de oxigenoterapia, com PCR positivo para SARS-CoV2 na segunda internação. O crescimento e desenvolvimento eram adequados para a idade. Não havia história familiar de erros inatos da imunidade, de abortos espontâneos recorrentes e de consanguinidade entre os pais. Apresentava cicatriz de BCG acima de 3 mm ao exame físico, sem outras alterações.



**Figura 1**

Angiotomografia de tórax - tuberculose intratorácica forma pseudotumoral

As sorologias para HIV I e II, HTLV I e II resultaram negativas. Hemograma evidenciou anemia. Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase, imunoglobulinas, perfil linfocitário com resultados normais. Sorologias para sarampo e caxumba IgG reativas. No entanto, o ensaio de dihidrorodamina (DHR) apresentou resultado anormal da produção de ROS em granulócitos após a estimulação e foi sugestivo de DGC (Figura 2). Iniciada profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima e itraconazol com boa evolução clínica. Solicitada a tipagem de HLA e indicado transplante de células tronco hematopoiéticas. A mãe e a irmã apresentaram DHR alterados, sugestivos para portadoras de DGC ligada ao X (Figura 2).



**Figura 2**

Resultado do teste de DHR. DHR de granulócitos espontâneo (ESP) ou estimulado com PMA (EST) e o não marcado, sem DHR (NM), de amostras do paciente, mãe e irmã, respectivamente, com resultado alterado do paciente, e sugestivo para portador de DGC ligado ao X

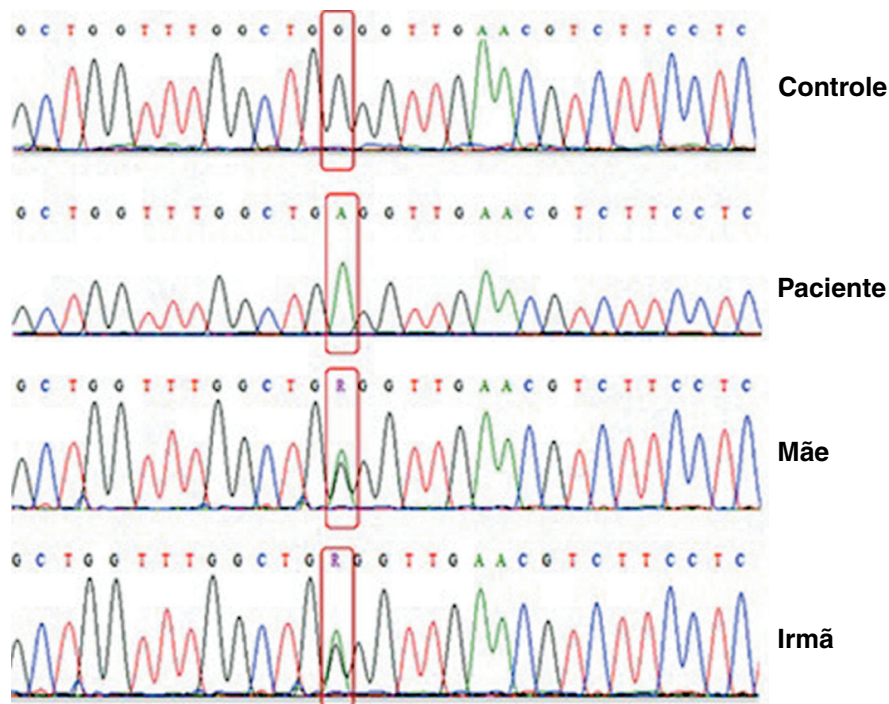
Além disso, foi realizado o sequenciamento do gene *CYBB* para confirmar o diagnóstico de DGC. Os dados da sequência foram analisados usando os bancos de dados NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), Ensembl SNP (<https://www.ensembl.org/index.html>), e o Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>). Esta análise confirmou uma mutação missense (c.58G>A) no exon 2 que leva a uma substituição de um único aminoácido, G20R na proteína gp91phox. A mesma mutação foi observada em heterozigose na mãe e irmã do paciente (Figura 3).

## Discussão

A DGC é um erro inato da imunidade raro, com incidência variável de acordo com a etnia, mais prevalente no sexo masculino (2:1), pelo modelo predominante de transmissão genética (doença ligada ao X)<sup>2</sup>. O lactente do relato de caso é do sexo masculino, e provavelmente apresenta uma doença ligada ao X, uma vez que sua mãe e irmã apresentaram DHR alterados. Entretanto, defeitos em genes autossômicos também podem causar DGC em homens e mulheres<sup>11</sup>. A DGC ligada ao X é mais comum em áreas com miscigenação, enquanto a forma autossômica

recessiva é mais encontrada em áreas com histórico de consanguinidade<sup>12</sup>. Não há relato de consanguinidade entre os pais. Crianças com DGC ligada ao X têm apresentação clínica mais grave: início precoce da doença, obstruções frequentes causadas por granulomas, infecções mais frequentes e maior taxa de mortalidade<sup>11</sup>. Pacientes com DGC apresentam expressão e função reduzidas de receptores Toll-like, receptores de complemento e receptores de quimiocinas que se correlacionam com a gravidade da doença. A causa mais comum da DGC é um defeito na *CYBB* gene (gp91 phox), localizado no braço curto do cromossoma X (Xp21.1-p11.4)<sup>2</sup>.

Um estudo italiano multicêntrico mostrou que as manifestações infecciosas mais comuns foram infecção pulmonar (pneumonia/abscesso em 50%), dermatite/abscesso subcutâneo (46%), linfadenite (45%), osteomielite e abscesso hepático (16%)<sup>3</sup>. Arnold et al. observaram que o pulmão, a pele, os linfonodos e o fígado são os órgãos mais acometidos<sup>1</sup>. A osteomielite é uma infecção importante na DGC e pode surgir da disseminação hematogênica de patógenos (*S. aureus*, *Salmonella spp.*, *S. marcescens*) ou invasão contígua do osso<sup>11</sup>. A susceptibilidade a infecções nesses pacientes surge do período neonatal até a idade adulta,



**Figura 3**

Resultados de sequenciamento para gene CYBB. Cromatograma para o Controle saudável, paciente, sua mãe e sua irmã, de cima para baixo, respectivamente. Mostra em destaque vermelho a substituição de um único nucleotídeo, c.58G> A, que resulta em uma mudança G20R

e o resultado depende do reconhecimento imediato e da terapia para a infecção subjacente<sup>12</sup>.

No Brasil, uma série de 18 pacientes identificou como as manifestações mais comuns de DGC: linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, pneumonia e abscessos. Um segundo estudo, com sete pacientes brasileiros, mostrou que a pneumonia foi a manifestação clínica mais frequente, seguida por infecções de pele, sinusite, otite e abscesso hepático<sup>13</sup>.

Na Europa e na América do Norte, os patógenos mais comuns são *Aspergillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia spp.* e *Salmonella*<sup>1,3</sup>. Nesses locais, não é comum a infecção por micobactérias. A DGC é a imunodeficiência primária em que é mais comum a infecção fúngica invasiva, afetando os pulmões e a parede torácica<sup>1</sup>. Em países em desenvolvimento, o Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) e o *Mycobacterium tuberculosis* são os patógenos mais importantes<sup>11</sup>. Há relatos de infecção por micobactérias após a BCG e

por *Mycobacterium tuberculosis* na China, no Irã e na América Latina. Entretanto, os pacientes desenvolvem uma forma grave localizada e não disseminada pela BCG e TB pulmonar e não miliar<sup>11</sup>.

Em países como o Brasil, em que a tuberculose é endêmica, a vacinação com BCG é feita nos primeiros meses de vida, sendo usualmente aplicada no período neonatal. E os pacientes com imunodeficiência podem apresentar reações adversas à vacinação BCG. Um estudo multicêntrico (América Latina, África, Europa e Ásia) realizado por Conti F. e cols. mostrou que a reação adversa ao BCG foi o primeiro sinal da doença em 39 (55%) das 53 crianças com essa reação. Uma reação local ou regional (BCG-ites) foi relatada em 33 (63%) dos 53 pacientes com reação adversa, e uma reação disseminada (BCG-osis) foi observada nos outros 20 (37%) pacientes<sup>14</sup>. Além disso, os pacientes com qualquer forma de DGC podem falhar no desenvolvimento de uma resposta imune protetora contra espécies de *Mycobacterium*,

e podem desenvolver TB ativa em qualquer fase da vida. Clinicamente, a infecção por BCG foi em alguns casos a primeira manifestação de DGC no Brasil<sup>14</sup>.

Na Argentina, Hong Kong e Iran, até 11%, 54,5% e 31,7% dos pacientes com DGC, respectivamente, apresentaram TB. Crianças com formas graves de tuberculose devem ser investigadas para erros inatos da imunidade<sup>14</sup>.

Em um estudo realizado por Oliveira Júnior e cols. com dados do LASID (*Latin American Society for Immunodeficiencies*), foram avaliados 71 pacientes com DGC com a seguinte distribuição por países: 39% do Brasil, 36% da Argentina, 16% do México, 6% do Chile e 3% da Colômbia. Dos pacientes avaliados, 30% apresentaram reação a BCG com uma prevalência aumentada no grupo com mutação no gene CYBB (85,7%), comparado ao grupo com mutação no gene NCF1 (14,3%). Destes pacientes que apresentaram reação à BCG, 30% apresentou reação disseminada com quadro clínico grave<sup>13</sup>.

Pacientes com DGC podem apresentar alteração na resposta inflamatória e autoimunidade<sup>1</sup>. As manifestações inflamatórias são comuns em pacientes com DGC e são observadas com mais frequência no trato gastrointestinal, trato urogenital, pulmões e olhos<sup>2</sup>.

Uma das características da DGC é a formação de granulomas, podendo causar sintomas clínicos de obstrução, como vômitos, disfagia, esvaziamento gástrico lento, perda de peso, obstrução brônquica, obstrução da bexiga, etc.<sup>11</sup>. No caso relatado, a primeira manifestação clínica foi TB intratorácica na forma pseudotumoral, que regrediu após o início do tratamento específico.

O Brasil está entre os 30 países com maior carga de TB no mundo, com uma taxa de incidência de 80.000 casos/ano. As crianças representam 10% dos casos totais de TB. As crianças menores de cinco anos de idade apresentam maior risco de adoecimento após a infecção primária, quando comparadas aos adultos e adolescentes. A forma pulmonar é a mais frequente, destacando-se o maior potencial de evolução para formas graves de TB, como a meningoencefalite e a miliar. A vacina BCG protege contra essas formas graves e no Brasil, sendo a sua aplicação recomendada ao nascimento. Pacientes com TB devem ser investigados para HIV<sup>15</sup>. As manifestações radiológicas mais frequentes na infância são: linfonomegalias (hilares ou mediastinais), doença miliar (tipo reticulonodular difusa), doença parenquimatosa

(condensação pulmonar), atelectasia e derrame pleural (raramente em menores de cinco anos). As alterações na tomografia computadorizada são as consolidações lobares e áreas hipodensas, encontradas em mais de 80% dos casos, e, em menos de 25%, as cavitações<sup>16</sup>. A angiotomografia computadorizada de tórax do paciente evidenciou massa mediastinal com centro hipodenso e pequena escavação no seu interior associado a adenopatia hilar, paratraqueal, infracarinal sugestivo de TB.

O diagnóstico de TB em 80% dos casos em crianças menores que 5 anos é feito sem a comprovação bacteriológica, devido à característica paucibacilar da doença na faixa etária pediátrica, o que dificulta a realização de bacterioscopia de escarro em crianças menores<sup>16</sup>. Na ocasião do diagnóstico de TB na criança, deve-se sempre pesquisar a história de doença nos contactantes, a fim de se identificar o caso fonte da TB. No caso relatado, os pais e a irmã não apresentaram a doença. O paciente não teve a comprovação bacteriológica, e apresentou regressão completa do quadro clínico com a instituição do tratamento com esquema RIP.

Marine B. e cols. relataram que o diagnóstico de DGC foi feito em média com 4,4 anos (mediana de 2,5 anos, faixa de 0 a 38 anos) e a média de idade do início dos sintomas foi de 1 ano (mediana 7,5 anos, faixa de 0 a 10 anos)<sup>13</sup>. O paciente iniciou os sintomas precocemente, no período neonatal e o diagnóstico de DGC foi realizado aos 13 meses, através do DHR que foi realizado e repetido após 15 dias. O DHR é um ensaio muito sensível e específico que detecta de forma confiável todas as deficiências de NADPH oxidase em neutrófilos<sup>18</sup>. O diagnóstico precoce é fundamental para a instituição adequada do tratamento, com uso de antibiótico e antifúngico profiláticos, evitando complicações infecciosas, internações e interferindo na qualidade de vida do paciente. Além disso, é importante encontrar a mutação genética, para aconselhamento genético e eventualmente escolher um doador de medula óssea adequado ou realizar terapia gênica<sup>10,17</sup>. No Brasil, ainda não temos disponível a terapia gênica.

Em alguns casos, os pais de paciente com DGC podem considerar ter mais um filho para servir como doador de células-tronco hematopoéticas para o irmão afetado<sup>12</sup>. Neste relato de caso, os pais, em princípio, não pensam em ter mais filhos. Pensando no aconselhamento genético, foi solicitado o DHR e análise genética materna e da irmã. Os resultados dos DHRs tiveram resultados alterados e a genética confirmou

que ambas apresentam a mesma variante encontrada no paciente (c.58G>A), na forma heterozigota. Esta é uma mutação missense no exon 2 do gene CYBB, resultando na mudança de aminoácido p.G20R no domínio N-terminal. Essa é uma mutação já descrita<sup>18</sup>. Os dados deste estudo destacam a relevância do diagnóstico genético para o aconselhamento familiar definitivo, visto que uma nova gestação da mãe tem 50% de chance de nascer um menino com DGC, o mesmo para a futuras gestações da irmã.

O uso profilático com sulfametoxazol-trimetoprima ou doxiciclina e itraconazol a longo prazo mostrou a redução de infecções em pacientes com DGC, e é recomendado durante os períodos sem infecção<sup>19,20</sup>. A partir do início da profilaxia com essas medicações, o paciente ficou clinicamente estável, sem outras internações devido a intercorrências infecciosas. Recomenda-se também a prevenção de infecções por meio de imunizações<sup>11</sup>.

A BCG é uma vacina obrigatória na América Latina. É geralmente administrada durante o período neonatal. Esta prática é potencialmente prejudicial para os pacientes com DGC, SCID ou outra imunodeficiência que afeta os fagócitos ou função da célula T. Testes de triagem neonatal para DGC e outros defeitos de fagócitos deveriam ser realizados antes da vacinação BCG<sup>13</sup>.

No México e na Argentina, os pacientes com DGC têm acesso à terapia de rotina com interferon-gama, feita por via subcutânea, três vezes por semana. No Brasil, esse medicamento não é registrado pela agência nacional reguladora, limitando o acesso para uso<sup>13</sup>.

No estudo de Oliveira-Junior e cols. foram realizados transplantes de medula óssea em pacientes no Brasil, México e Argentina, dependendo da disponibilidade de um doador compatível. A terapia gênica para imunodeficiências primárias ainda não está disponível na América Latina<sup>13</sup>.

Agudelo-Flórez e cols. descreveram uma série de 14 pacientes com DGC da América Latina (10 brasileiros, 2 chilenos e 2 mexicanos), em que todos iniciaram quadro infeccioso antes de 2 anos. Nenhum apresentou reação grave à BCG. Todos fizeram uso profilático de sulfametoxazol/trimetoprim, 11 fizeram itraconazol e 2 receberam interferon gama recombinante regularmente<sup>21</sup>.

Outros diagnósticos diferenciais devem ser excluídos, como a deficiência de G6PD, porque essa deficiência na forma grave pode levar à formação

insuficiente de NADPH nos leucócitos, dificultando a atividade da NADPH oxidase<sup>11</sup>.

Martire B. e cols. relataram uma taxa de sobrevivência de 97%, 83% e 46% aos 10, 20 e 25 anos respectivamente, desde o diagnóstico da doença<sup>3</sup>.

Relatamos um caso raro de lactente com forma pseudotumoral e óssea de TB, sendo importante afastar outras causas com clínica e imagens semelhantes e investigar erros inatos da imunidade nesses casos, o que é relevante para o tratamento precoce e aconselhamento genético.

## Agradecimentos

Agradecemos ao paciente e aos seus familiares por sua cooperação no estudo.

## Referências

1. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57.
2. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(Suppl 1):S2-S5.
3. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al.; IPINET. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 200;126(2):155-64.
4. M. Hasui. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The study group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int.* 1999;41:589-93.
5. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28-36.
6. Snene H, Ben Mansour A, Toujani S, Ben Salah N, Mjid M, Ouahchi Y, et al. La tuberculose pseudotumorale, un diagnostic difficile [Tuberculous pseudotumour, a challenging diagnosis]. *Rev Mal Respir.* 2018 Mar;35(3):295-304. French. doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.038. Epub 2018 Apr 5.
7. Silva GA, Brandão DF, Vianna EO, Sá Filho JBC, Baddini-Martinez J. Cryptococcosis, silicosis, and tuberculous pseudotumor in the same pulmonary lobe. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):620-6.
8. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco III AM, Prince BT. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2018;v7(Suppl 1):6-11.
9. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2600-2610.
10. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(2):211-8.
11. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull.* 2016;118(1):50-63.
12. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(3):242-253.

13. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2101-7.
14. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E Jr, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):241-248.e3.
15. Garest CZ, Campos IA, Mello SR, Barbosa AP, Araújo PA, Sias SA, et al. A Tuberculose pulmonar, em lactente jovem, diagnosticada pela avaliação de contato - Relato de caso. *Resid Pediatr*. 2021;11(1): - Relato de Caso. doi: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-117 .
16. Jardim VMJ, Alves JDC, Eduardo EFAF, Silva RS, Lima RA, Fonseca SCB. Tuberculose pulmonar confirmada em lactente: relato de caso. *Resid Pediatr* 2020;9(0). doi: 10.25060/residpediatr-2021.v11n2-138.
17. Constantino TSS, Goudouris ES. Doença granulomatosa crônica: um relato de caso. *Resid Pediatr*. 2020;0(0).
18. Di Matteo G, Giordani L, Finocchi A, Ventura A, Chiriaco M, Blancato J, et al.; IPINET (Italian Network for Primary Immunodeficiencies). Molecular characterization of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease and identification of novel CYBB mutations: an Italian multicenter study. *Mol Immunol*. 2009;46(10):1935-41.
19. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200.
20. Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):224-30.
21. Agudelo-Flórez P, Prando-Andrade CC, López JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):243-52.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Priscilla Filippo A. M. Santos  
E-mail: priscillaalvim05@gmail.com