



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Boala granulomatoasă la copil: boală rară în cabinetul medicului de familie

Dr. Vlad Dascăl^{1,2}, Dr. Ionela Scridonesi^{1,2}, Asist. univ. asoc. Dr. Corina Dascăl^{1,2,3}, Asist. univ. Dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3},
Asist. univ. Dr. Bianca Cojan-Mânzat^{1,2,3}, Asist. univ. asoc. Dr. Nicolae Dascăl^{1,2,3}, Șef lucr. univ. Dr. Radu Revnic^{1,2,3}, Asist.
univ. Dr. Budușan Anca^{1,4}, Șef lucr. univ. Dr. Puia Aida^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România, ²Cabinet medical individual medicină de familie, Cluj-Napoca, România, ³Medicină de familie, ⁴Pediatrie

Primit: 17.05.2023 • Acceptat pentru publicare: 31.05.2023

Rezumat

Boala granulomatoasă cronică este o imunodeficiență primară a fagocitelor care se manifestă prin incapacitatea organismului de a lupta împotriva agenților patogeni bacterieni și fungici. Se caracterizează prin infecții recurente și complicații inflamatorii, cele mai frecvente fiind bolile inflamatorii intestinale. În ultimul deceniu s-au făcut progrese mari în privința managementului pacienților cu boală granulomatoasă cronică, crescând astfel speranța de viață și calitatea vieții acestor pacienți.

Cazul unei fetițe în vârstă de 5 ani, cu istoric de multiple infecții recurente, de multe ori complicate se prezintă la medicul de familie cu un tablou clinic de abdomen acut care prin evoluția lui ridică suspiciunea unei deficiențe imunitare înăscute. Testul Burst confirmă diagnosticul de boală granulomatoasă cronică.

Diagnosticul de boală rară este de cele mai multe ori un diagnostic laborios, echipa multidisciplinară fiind esențială pentru stabilirea acestuia, pentru tratament și urmărire. Studiul acestui caz și a literaturii medicale dorește să sublinieze rolul medicului de familie în parcursul elucidării diagnosticului, și cu precădere în monitorizarea și educația copilului și a familiei. Identificarea și tratamentul cât mai precoce a oricărui episod infecțios, alături de toate măsurile profilactice posibile au potențialul de a crește speranța de viață și calitatea acesteia la pacientul cu boală granulomatoasă cronică.

Cuvinte cheie: *boală granulomatoasă, infecții bacteriene recurente, medic de familie*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Chronic granulomatous disease in the child: rare disease in the family physician's office

Abstract

Chronic granulomatous disease is a primary immunodeficiency of phagocytes characterized by the body's inability to fight bacterial and fungal pathogens. It is characterized by recurrent infections and inflammatory complications, with the most common being inflammatory bowel diseases. In the last decade, significant progress has been made in the management of patients with chronic granulomatous disease, increasing life expectancy and quality of life for these patients.

The case of a 5-year-old girl with a history of multiple recurrent and often complicated infections is presenting to the family doctor with acute abdominal symptoms which, according to its evolution, raises suspicion of an innate immune deficiency. The Burst test confirms the diagnosis of chronic granulomatous disease.

The diagnosis of a rare disease is often challenging, requiring a multidisciplinary team for its establishment, treatment, and follow-up. The study of this case and the medical literature aims to highlight the role of the family doctor in the process of diagnosing, monitoring, and educating the child and the family. Early identification and treatment of any infectious episode, along with all possible preventive measures, have the potential to increase life expectancy and quality of life for patients with chronic granulomatous disease.

Keywords: *granulomatous disease, recurrent bacterial infections, family doctor*

Introducere

Boala granulomatoasă cronică (BGC) este o imunodeficiență primară rară a celulelor fagocitare (macrofage, neutrofile, monocite și eozinofile), cu o prevalență de 1 la 200 000 nou născuți. Este cauzată de un defect în producția de metaboliți de oxigen rezultând incapacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor bacteriene produse de microorganisme catalaso-pozitive și a celor fungice, apărarea împotriva virusurilor nefiind modificată. Primul caz de BGC a fost descris în anul 1950 la un copil de 12 luni, boala fiind denumită "boală granulomatoasă fatală a copilăriei" (1,2).

BGC se caracterizează prin posibilitatea de apariție a infecțiilor bacteriene și fungice recurente severe și a unui răspuns inflamator neadecvat ce duce la formarea de granuloame și alte afecțiuni inflamatorii (exemplu: colita) (2).

Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor sunt plămâni, pielea, ganglionii limfatici, ficatul și osul. Agenții patogeni cel mai frecvent întâlniți sunt *Aspergillus species (spp.)*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia species (spp.)* și *Salmonella species (spp.)*. În țările în curs de dezvoltare, *Mycobacterium tuberculosis* rămâne unul din cei mai importanți agenți patogeni implicați în apariția complicațiilor infecțioase din BGC (1,3).

Manifestările BGC pot să apară la orice vârstă, dar majoritatea persoanelor afectate sunt diagnosticate până la vârsta de cinci ani. Administrarea antibioterapiei profilactice și curative a îmbunătățit considerabil speranța de viață (1).

Există două forme de BGC, forma X-linkată și cea autosomal recesivă. Forma X-linkată se întâlnește cu o prevalență de 65-70%, afectează în majoritatea cazurilor sexul masculin și este răspunzătoare de formele cele mai severe. Forma autosomal recesivă poate afecta ambele sexe și are în general un prognostic mai bun, aceasta fiind cel mai des întâlnită în zonele cu rată mare de consangvinitate (1,2).

Studiul de caz

Prezentăm cazul unei fete, SE, în vârstă de 5 ani, provenită dintr-o sarcină fiziologică, născută la termen pe cale naturală, scor Apgar 10, cu indici antropometrici normali la naștere. Evoluția creșterii a respectat culoarul de creștere și vaccinările au fost efectuate corespunzător calendarului național de vaccinare. Antecedentele personale patologice ale pacientei sunt sistematizate în tabelul 1.

Tabel 1. Antecedente personale patologice ale SE

Locul consultației	Vârsta	Simptome	Diagnostic clinic	Intervenție/tratament
Medic de familie	3 luni	Catar ocular la debut Secreții conjunctivale purulente	Conjunctivită acută	Colir cu antibiotic
Medic de familie	4 luni	Rinoree apoasă, faringe difuz congestionat	Rinofaringită acută	Tratament antitermic, antiinflamator, analgezic orofaringian
Medic de familie	7 luni	Subfebrilități, rinoree, tuse, secreții conjunctivale mucopurulente	Faringoconjunctivită acută	Colir cu antibiotic Tratament antitermic, antiinflamator
Medic de familie	8 luni	Subfebrilități, rinoree apoasă, faringe difuz congestionat	Rinofaringită acută	Tratament antitermic, antiinflamator, analgezic orofaringian
Spital pediatrie	11 luni	Stare generală alterată, febră 38°C, vărsături alimentare, congestie faringiană	Faringită acută probabil bacteriană Alcaloză metabolică decompensată Anemie normocromă microcitară	Antibiotic (penicilină cu spectru larg) intravenos Inhibitor de pompă de protoni Tratament antitermic, antiinflamator
Spital chirurgie pediatrică	11 luni	Vărsături alimentare	Invaginație intestinală Apendicită acută formă catarală	Apendicectomie
Medic de familie	13 luni	Adenopatii laterocervicale, faringe eritematos, erupție cutanată papulomaculară	Faringită acută cu exantem viral	Tratament antitermic, antiinflamator, antihistaminice
Medic de familie	15 luni	Faringe eritematos microvezicular Obstrucție nazală	Rinofaringită acută	Dezobstruant nazal – combinație antibiotic și corticosteroizi topici Fitoterapie Analgezic orofaringian
Ambulator pediatrie	18 luni	Inapetență, dureri abdominale difuze	Investigații hematologice, coproparazitologice în limite normale	Consiliere dietetică
Spital neurologie pediatrică	2 ani	Opistotonus, episoade critice	Sindrom de agitație psihomotorie	Fitoterapie
Medic de familie	2 ani 4 luni	Erupție eritematoasă, pruriginoasă pe față și torace superior	Urticarie	Antihistaminic general, corticoid topic
Medic de familie	2 ani 7 luni	Faringe congestionat Tuse Rinoree mucopurulentă Afebrilă	Rinofaringită acută	Antibiotic din clasa macrolidelor, expectorant
Medic de familie	2 ani 9 luni	Tuse, wheezing, afebrilă	Bronșiolită acută	Bronhodilatator în aerosoli, antiinflamator
Medic de familie	5 ani	Febră înaltă, mialgii, stare generală alterată, faringe eritematos	Gripă A	Oseltamivir, expectorant, Tratament antitermic, antiinflamator

Până la vârsta de 5 ani, a mai prezentat episoade de febră asociate cu dureri abdominale și scaune diareice și 2 episoade de stomatită aftoasă tratate la cabinetul medicului de familie.

La vârsta de 5 ani, fetița este adusă în cursul dimineții de către tatăl ei la cabinetul medicului de familie cu stare generală alterată, febră 38,5°C, vărsături alimentare ulterior bilioase, durere abdominală, meteorism, simptome apărute în cursul nopții precedente.

La examenul fizic, s-au obiectivat tegumente palide, transpirate, mucoase deshidratate, polipnee, durere abdominală difuză, semn Blumberg pozitiv. S-a stabilit prezența abdomenului acut chirurgical și a fost îndrumată spre serviciul de urgențe pediatrice.

Investigațiile paraclinice efectuate în serviciul de primiri urgențe susțin diagnosticul de sindrom subocluziv și se recomandă transferul spre chirurgie pediatrică (vezi tabel 2).

Tabelul 2. Investigații paraclinice secția urgențe pediatrie

Parametrii Biochimici	Investigații imagistice
Hemoleucogramă: leucocitoză 25.72x10 ³ /ul), neutrofilie 95.2% și limfopenie 2.6%	Ecografie abdominală: ocluzie înaltă, posibil pe bridă; colecție în Douglas cu aspect impur, anse intestinale dilatate
Sindrom inflamator marcat: CRP 17.41 mg/dl	Radiografie abdominală pe gol: ocluzie intestinală înaltă; câteva nivele hidroaerice la nivelul ileonului, fără pneumo-peritoneu
Hemocultură negativă	

Se intervine chirurgical în anestezie generală și se practică laparotomie mediană supra-ombilicală. Intraoperator se evidențiază anse intestinale dilatate, cu diametru de până la 3 cm, cu perete îngroșat, hiperemice, fără peristaltism. La rădăcina mezenterului este prezent un bloc ganglionar format din adenopatii multiple cu dimensiuni între 1,5-5 cm. Doi ganglioni sunt abcedați și prin fistulizarea spontană se evacuează un puroi alb, cremos, inodor. Adiacent blocului ganglionar se evidențiază o colecție purulentă, extinsă la nivelul sacului Douglas, cu același aspect. Se recoltează produsul patologic din sacul Douglas în vederea examenului bacteriologic și se practică rezecția parțială a epiplonului adiacent cât și lavajul și drenajul sacului Douglas. Se practică excizia și biopsia ganglionului mezenteric cu diametrul cel mai mare (figura 1 și figura 2).

Figura 1. Ganglion abcedat și necroză de epiplon



Figura 2. Anse de intestine subțire hiperemice



Postoperator se instituie antibioterapie cu carbapeneme (meropenem) și nitroimidazoli (metronidazol).

Evoluția este lent favorabilă, vărsăturile persistă încă 3 zile, iar din ziua 7 postoperator reappare febra cu valori înalte. Se recoltează hemoculturi, care sunt pozitive pentru *Candida species (spp.)*. Având în vedere obiectivarea unei infecții fungice, se adaugă în schema terapeutică antifungic (voriconazol).

Examenul anatomopatologic al ganglionului mezenteric recoltat intraoperator decelează prezența masivă intracelulară de *Toxoplasma spp.* pentru care se administrează combinația sulphametoxazol + trimetoprim (sulfamidă + derivat de diaminopirimidină) în doză de 24mg/kgc/zi administrată în două prize și teicoplanină (glicopeptidă).

Postoperator, prezența masivă, neobișnuită a *Toxoplasmei spp.* și complicațiile infecțioase plurietiologice, ridică suspiciunea unui deficit imunitar, iar pacienta este transferată în secția de pediatrie pentru continuarea investigațiilor. În prezența unei stări clinice aparent bune, pacienta a continuat să prezinte ascensiuni febrile (38,5C) și markeri inflamatori cu valori mult crescute (procalcitonină de 80 ori valoarea normală) menținându-se nevoia tratamentului agresiv cu antibiotice cu spectru larg, sulphametoxazol+trimetoprim, voriconazol la care se asociază clindamicina (lincosamidă) pentru tratamentul *Toxoplasma spp.*, agent decelat intracelular fără serologie pozitivă.

Investigațiile efectuate în secția de pediatrie decelează persistența sindromului inflamator (proteina C reactivă cu valori crescute), colestază hepatică, hepatocitoliză marcată, hemocultură pozitivă pentru *Candida spp.*, modificarea parametrilor funcției renale (creatinină crescută).

Planul de tratament a necesitat modificări și s-a hotărât instituirea antibioterapiei combinate: clindamicină + tazobactam/piperacilină, continuarea voriconazolului intravenos și înlocuirea sulphametoxazolului+trimetoprim cu rovamycină (macrolidă) per os. Acestora s-a asociat tratament pentru susținerea funcției hepatice. Ulterior s-a înlocuit voriconazolul cu caspofungin (antifungic) conform antifungigramei.

Evoluția prelungită și complicațiile puțin obișnuite ale acestui caz, orientează spre un diagnostic foarte probabil de deficit al imunității înnăscute și anume al unui defect legat de funcția fagocitelor. Pentru confirmarea acestei suspiciuni s-a decis efectuarea unui test Burst. Acesta măsoară producția de peroxid de hidrogen în celulele fagocitare. Peroxidul de hidrogen produs de fagocitele normale oxidează substanța chimică (dihidrorhodamina) care devine fluorescentă, caracteristică măsurată de un aparat. În cazul pacienților cu BGC, fagocitele nu au capacitatea de a oxida dihidrorhodamina (4). În așteptarea rezultatului acestui test, având în vedere persistența sindromului inflamator, s-a inițiat corticoterapia, pacienta devenind afebrilă și cu markeri inflamatori negativi. Datorită

riscurilor terapiei cortizonice, s-a dorit excluderea unui posibil proces tuberculos, astfel că s-a recoltat Quantiferonul care a exclus infecția TBC.

Rezultatul testului Burst confirmă diagnosticul de BGC, iar pacienta se externează cu stare aparent bună, fără sindrom inflamator, cu menținerea monitorizării atente de către medicul de familie și medicul pediatru, părinții fiind instruiți să se prezinte de urgență la medicul de familie în cazul apariției primelor semne și simptome sugestive pentru o infecție, cum ar fi: modificarea stării generale, febră, frison, tuse, rinoree, cefalee, dureri abdominale, scaune diareice sau erupții cutanate.

Managementul cazului

Monitorizarea pacientului cu BGC presupune efectuarea de către medicul de familie a unui consult profilactic cel puțin o dată la 6 luni, care să cuprindă examinarea clinică și efectuarea unor investigații paraclinice care să reflecte statusul inflamator (hemoleucograma completă, probe hepatice, renale, CRP).

În funcție de severitatea sindromului inflamator, medicul de familie va considera oportună trimiterea spre o unitate spitalicească.

În formele ușoare de boală, tratamentul susținut de o monitorizare atentă și frecventă se poate efectua în ambulator.

Anual, pacienții cu BGC vor efectua examen oftalmologic, având în vedere riscul de a dezvolta cheratită, uveită, leziuni corioretiniene cât și granuloame pigmentare retiniene (4).

Prin medicul de familie trebuie monitorizate complicațiile de la nivel bucal (ulcerații, gingivostomatite) deoarece acestea pot apărea frecvent la această categorie de pacienți.

Este necesară monitorizarea mai frecventă a creșterii, evaluarea înălțimii și greutateii pe hărți de creștere, cu precădere când pacientul primește corticoterapie.

Fiind o boala cronică, cu episoade infecțioase severe ce pot necesita spitalizări frecvente și de lungă durată, se impune adesea consilierea psihologică a pacientului și a familiei.

Se recomandă respectarea cu strictețe a programului național de imunizare cât și efectuarea imunizărilor opționale, care pot să prevină anumite infecții care la persoanele cu BGC pot deveni amenințătoare de viață. Este contraindicată imunizarea acestor pacienți cu vaccinul BCG (Bacille Calmette-Guerin), dar având în vedere că această imunizare se efectuează la naștere, în foarte puține cazuri BGC se diagnostichează atât de timpuriu, astfel încât majoritatea pacienților cu BGC sunt imunizați anti-BCG în ciuda contraindicației (5,6).

Discuții

Cele mai des întâlnite manifestări clinice inflamatorii sunt diareea neinfecțioasă, afte bucale, fistule anale, vărsături și durerea abdominală. În plus față de complicațiile infecțioase, poate apărea dismotilitatea intestinală, ocluzie și ulceratii la nivelul oricărei regiuni a tractului gastrointestinal, cu precădere la nivelul colonului. În multe cazuri, patologia gastrointestinală din BCG poate mima boala Crohn crescând astfel dificultatea diagnosticării precoce a acesteia, în special în lipsa unui istoric de infecții severe recurente (7). Cazul nostru se încadrează în rândul celor descrise în literatură, fiind un pacient pediatric, cu 2 episoade de abdomen acut chirurgical, unul la vârsta de sugar, iar celălalt la vârsta de 5 ani, simptomatologia gastrointestinală și antecedentele infecțioase ridicând suspiciunea unui deficit imun.

Multitudinea afecțiunilor infecțioase cu o evoluție moderat spre severă, a dus la luarea în discuție a unui diagnostic de deficit al imunității celulare, o neutropatie, posibil cauzată de deficitul de NADPH (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) oxidază, enzimă esențială capacității fagocitelor de a elimina agenții patogeni intracelulari (8).

Tabloul clinic al pacienților pediatrici cu BGC poate varia, unii dintre aceștia prezentând o simptomatologie vastă (infecții recurente, dermatite, manifestări gastrointestinale-ocluzie sau diaree sangvinolentă intermitentă datorată colitei, tulburări de creștere) în timp ce alții sunt aparent sănătoși. În unele cazuri, simptomele de prezentare pot să fie incorect diagnosticate ca stenoză pilorică, diferite alergii alimentare sau anemie feriprivă. Mai mult de 15% dintre copiii cu BGC prezintă manifestări clinice și histologice tipice pentru boala Crohn și, mai rar, pentru lupusul discoid. O cicatrice mare post-imunizare BCG, limfadenopatii axilare stângi, infecții cutanate sau ale nodulilor limfatici, multipli noduli pulmonari, abcese perianale, pneumonie cu *Aspergillus* sau cu *Burkholderia* pot ridica suspiciunea timpurie de BGC (8-10).

Tabelul 3. Zece semne ale imunodeficienței primare (11)

1	≥4 infecții otice pe parcursul unui an
2	≥2 sinuzite severe pe parcursul unui an
3	≥2 pneumonii pe parcursul unui an
4	Infecții cutanate profunde sau abcese de organ, recurente
5	Afte bucale sau infecții fungice cutanate persistente
6	≥2 infecții profunde, inclusiv septicemii
7	Antibioterapie orală cu durată >2 luni fără rezultate semnificative
8	Necesitatea antibioterapiei intravenoase pentru a vindeca infecțiile
9	Falimentul creșterii
10	Istoric familial de imunodeficiență primară

Principalele investigații paraclinice de confirmare a diagnosticului sunt: testul NBT (Nitro Blue Tetrazolium) și Burst test.

Testul NBT este un test vizual în care culoarea fagocitelor stimulate trebuie să vireze spre albastru închis, dar în absența NADPH oxidazei, această schimbare a culorii nu este posibilă. Acest test este limitat de experiența tehnicianului, astfel încât există riscul de rezultate fals- pozitive sau fals-negative (4).

Testul Burst este în prezent standardul de aur pentru diagnosticul BGC, fiind mai ușor de realizat și mai sensibil decât NBT, având un risc mai scăzut de rezultate fals-negative (4).

BGC fiind o boală genetică datorată unei mutații în oricare dintre cele 5 subunități ale complexului NADPH oxidazei, testarea genetică poate fi o modalitate alternativă de diagnostic, mai ales dacă pacientul are istoric familial de BGC (4).

În prezent, principalul tratament al pacienților cu BGC vizează profilaxia infecțiilor bacteriene și fungice, cele mai eficiente medicamente fiind trimetoprim + sulfametoxazol și voriconazol. O alternativă de tratament este terapia profilactică imunomodulatoare cu interferon-gamma și terapiile biologice (în special infliximab). Corticosteroizii pot fi utili în tratamentul obstrucției antrale și uretrale, colita severă, granuloame pulmonare și abcese hepatice. Singurul tratament curativ pentru această patologie rămâne transplantul de celule stem (limitat de necesitatea unui donator compatibil înrudit) și terapia genică (încă în studiu) (2).

Un istoric de infecții recurente și/sau neobișnuit de severe, în special abcese și infecții cauzate de agenții patogeni asociați în mod obișnuit cu BGC, ar trebui să determine efectuarea screeningului funcțional sau genetic. Screeningul neonatal sau postnatal timpuriu al copiilor potențial afectați este esențial mai ales în prezența antecedentelor familiale de BGC.

Evoluție și prognostic

Calitatea vieții multor pacienți cu BGC s-a îmbunătățit considerabil în ultimul deceniu datorită înțelegerii anomaliilor fagocitare și tratamentului precoce și agresiv cu antibiotice, încă din momentul apariției primelor simptome ale unei infecții. Acești factori au dus la creșterea intervalelor dintre infecții și scăderea incidenței infecțiilor severe amenințătoare de viață.

Forma autosomal recesivă are un prognostic mai bun decât cea X-linkată. Cea mai frecventă infecție respiratorie fungică este cea cauzată de *Aspergillus spp*, aceasta fiind principala cauză de mortalitate la pacienții cu BGC.

Mortalitatea și morbiditatea asociate acestei boli vor continua să scadă pe măsura ce metodele profilactice și terapeutice evoluează. Studiile recente descriu o mortalitate de sub 3% pentru forma X-linkată respectiv sub 1% pentru cea autosomal recesivă. Totodată, în ultimii ani, speranța de viață a crescut la aproximativ 90% la 10 ani,

fapt atribuit în principal de îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic fiind astfel posibilă inițierea precoce a tratamentului. Cu toate acestea, durata medie de viață este între 30 și 40 de ani cu degradarea progresivă a calității vieții (3,5,12).

Concluzii

Diagnosticul unei boli rare, cum este și BGC, este o provocare dificilă pentru medicul de familie. Istoricul de infecții recurente, cu evoluție severă, care necesită un tratament agresiv trebuie să suspicioneze prezența unui deficit imunitar.

Pacienții cu BGC au indicația unui tratament profilactic antibiotic și antifungic de lungă durată.

Monitorizarea acestor pacienți de către medicul de familie trebuie să fie complexă și cu o periodicitate crescută în vederea depistării precoce a posibilelor complicații.

Rolul medicului de familie este important pentru profilaxia eficientă a infecțiilor, educația medicală a părinților și suportul psihologic al familiei.

Pentru îngrijirea acestor pacienți, medicul de familie trebuie să aibă o colaborare strânsă cu echipa multidisciplinară din care nu trebuie să lipsească medicul pediatru, medicul infecționist. Colaborarea în echipa multidisciplinară poate crește speranța de viață a pacienților cu BGC și calitatea vieții acestora.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. 2012 Aug 9 [Updated 2022 Apr 21]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99496/>
2. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(2):101–13. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12016-020-08800-x> [Accessed 10th May 2023].
3. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017;34(12):2543–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0636-2> [Accessed 10th May 2023].
4. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco AM, Prince BT. Considerations in the diagnosis of chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(suppl_1):S6–11. Available from: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S6/4994079 [Accessed 10th May 2023].
5. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2008;140(3):255–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2007.06880.x> [Accessed 10th May 2023].
6. Li T, Zhou X, Ling Y, Jiang N, Ai J, Wu J, et al. Genetic and clinical profiles of disseminated bacillus Calmette-

- Guérin disease and chronic granulomatous disease in China. *Front Immunol* 2019;10(JAN). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00073/full> [Accessed 10th May 2023].
7. 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(4):17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951230> [Accessed 10th May 2023].
8. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*. 2016;118(1):50–63. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldw009>
9. Barbato M, Ragusa G, Civitelli F, Marcheggiano A, Di Nardo G, Iacobini M, et al. Chronic granulomatous disease mimicking early-onset Crohn's disease with cutaneous manifestations. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):156. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-156> [Accessed 10th May 2023].
10. Liu H, Li HM, Liu JR, Yang HM, Xu H, Tang XL, et al. Clinical features and early diagnostic clues of chronic granulomatous disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021;59(9):777–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34645219> [Accessed 10th May 2023].
11. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238(1):7–14.
12. Lent-Schochet D, Jialal I. Chronic Granulomatous Disease. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30607663> [Accessed 10th May 2023]. Boaca L. *Nevralgia facial trigeminala*. Available from: http://www.cdt-babes.ro/articole/nevralgia_faciala_trigeminala.php [Accessed 10th Jun 2019].