



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES DE  
PACIENTES MEXICANOS CON ENFERMEDAD  
GRANULOMATOSA CRÓNICA DIAGNOSTICADOS  
DURANTE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
DR. ANDRÉS GONZÁLEZ ORTIZ**

**TUTOR:  
DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA**

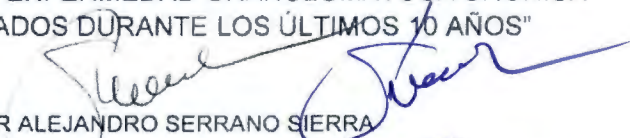


**MÉXICO, D.F.**

**2015**

**TÍTULO DE TESIS:**

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES MEXICANOS CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS"**

  
DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

  
DRA ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

  
DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DRA LIZBETH BLANCAS GALICIA

TUTOR DE TESIS

  
DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

  
FIS MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, Dra. Lizbeth Blancas Galicia por darme la oportunidad de realizar este trabajo y apoyarme durante el mismo.

A mis asesores, Dra. Patricia Cravioto Quintana y Fis. Mat. Fernando Galván Castillo por el esfuerzo y el tiempo dedicado en este proyecto.

A la Dra. Martha Guevara Cruz por su apoyo en el análisis estadístico.

A mis padres y mi hermana por los valiosos consejos que me dan y el ejemplo que son a seguir en mi vida.

A los pacientes y sus familias, sin ellos este trabajo no sería posible.

A la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A.C., y a su presidente Dr. Francisco Espinosa Rosales.

A los médicos tratantes de los pacientes que colaboraron en este estudio.

## ÍNDICE

<b>I. MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
<b>I.A ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>I.B PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>I.C JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>I.D OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>II. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>V. CONCLUSIÓN</b>	<b>22</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>23</b>
<b>VII. ANEXOS</b>	<b>26</b>

## **I. MARCO TEÓRICO**

### **I.A ANTECEDENTES**

#### **DEFINICIÓN**

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria, causada por la dificultad de los neutrófilos para destruir eficazmente a los microorganismos fagocitados, debido a defectos en la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), el complejo enzimático que realiza el "estallido respiratorio" en las células fagocíticas y produce los radicales libres de oxígeno para la eliminación de agentes patógenos.[1]

Se trata de una entidad nosológica genéticamente heterogénea, caracterizada por infecciones severas y recurrentes causadas por bacterias y hongos, además de una falta de regulación en la respuesta inflamatoria.[2] Fue descrita en 1954 por Janeway, sin embargo fue hasta 1959 cuando fue específicamente caracterizada y denominada como enfermedad granulomatosa fatal de la infancia. Inicialmente se pensó que tenía un patrón de transmisión hereditaria recesiva ligada al X (RLX), y por tanto los varones eran los únicos afectados pero la detección de niñas afectadas condujo en 1968 a la descripción de la forma autosómica recesiva (AR).[3, 4]

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

La EGC se ha reportado en diferentes áreas del mundo y no se han descrito factores de riesgo que aumenten la probabilidad de padecerla. La incidencia global es de 1:250,000.[5] La consanguinidad como una práctica cultural y religiosa explica sólo en parte las diferencias en la incidencia en diferentes regiones del mundo de la EGC AR.[6, 7]

La incidencia en Estados Unidos de Norte América es de 1:200,000; en Israelitas Judíos 1:218,000; en Israelitas Árabes 1:111,000.[3] La prevalencia ha sido estimada en Japón 1/1,300,000, en Australia 1/1,375,000 y en Suecia 1/450,000.[8]

En Latinoamérica, los trastornos de la fagocitosis, en conjunto, comprenden 8.6% de las inmunodeficiencias primarias, y en México representan 14.1%. En general, se acepta que la frecuencia de la enfermedad y de todas las inmunodeficiencias primarias es más alta de lo reportado en todo el mundo, debido a los casos subdiagnosticados.[1] En México no existen reportes de la incidencia de EGC.

## FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos utilizados para la eliminación de agentes patógenos por los fagocitos se dividen en dependientes e independientes de radicales libres de oxígeno.[9] En lo que se refiere a la destrucción de patógenos o material fagocitado, es indispensable la producción de radicales libres de oxígeno en el fagocito activado (estallido respiratorio), para ejercer su función efectora y provocar la muerte de las bacterias fagocitadas y la fragmentación del material ingerido. La EGC representa un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizado por una generación defectuosa de este estallido respiratorio, el resultado es la imposibilidad de generar superóxidos y por tanto de contener ciertos agentes infecciosos; con este fin, las células fagocíticas dependen de la NADPH oxidasa.[1, 10]

La NADPH oxidasa es un complejo enzimático formado por 6 subunidades, cada una denominada como *phox* (del inglés phagocyte oxidase), y son gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup> y Rac2. Cada una de las diferentes subunidades es codificada por un gen diferente: gp91<sup>phox</sup> por *CYBB* (*cytochrome b beta*), localizado en el cromosoma X, en la región Xp21.1; p22<sup>phox</sup> por *CYBA* (*cytochrome b alpha*), localizado en el cromosoma 16, en la región 16q24; p47<sup>phox</sup> por *NCF1* (*neutrophil cytosol factor 1*), localizado en el cromosoma 7, en la región 7q11.23; p67<sup>phox</sup> por *NCF2* (*neutrophil cytosol factor 2*), localizado en el cromosoma 1, en la región 1q25 y; p40<sup>phox</sup> por *NCF4* (*neutrophil cytosol factor 4*), localizado en el cromosoma 22, en la región 22q13.1.[4, 11, 12]

Cuando el leucocito está en reposo gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup> forman un heterodímero (*flavocitocromo b558*) unido a la membrana plasmática y a la de la vacuola fagocítica y los otros 4 componentes se encuentran en el citosol.[13] La fagocitosis de los microorganismos es un estímulo que lleva a la traslocación de los 4 componentes citosólicos hacia el *flavocitocromo b558* en membrana de la vacuola fagocítica para formar el complejo de la NADPH oxidasa activada (Figura 1) El estallido respiratorio es el proceso a través de cual la NADPH oxidasa cataliza la transferencia de un electrón desde NADPH citosólica hacia el O<sub>2</sub> con la formación de un radical superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup>. El superóxido daña los tejidos al atacar los componentes lipídicos de la membrana, es inestable y rápidamente dismuta para formar peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el cual no es un radical pero es tóxico para algunos microorganismos a bajas concentraciones. El superóxido y el peróxido de hidrógeno en presencia de metales catalíticos de transición reaccionan para formar el radical OH que es muy reactivo y dañino. El O<sub>2</sub><sup>-</sup> producido por las células fagocíticas da lugar a un grupo de derivados tóxicos a los cuales se les denomina especies reactivas de oxígeno. El O<sub>2</sub><sup>-</sup> es rápidamente convertido a peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y ácido hipocloroso. El superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo son microbicidas.[1, 4, 10, 14, 15]

Se ha demostrado que la EGC tiene una base genética, que ante alguna mutación en los genes de la NADPH oxidasa, entorpece la función adecuada del complejo e impide la formación de radicales libres de oxígeno y, en consecuencia, la destrucción de microorganismos fagocitados, lo que pone de manifiesto la

importancia de la enzima, pues los pacientes presentan infecciones severas por hongos y bacterias que ponen en peligro la vida.[1, 16]

Tanto la forma RLX como la AR de la EGC son causadas por mutaciones heterogéneas; se han descrito deleciones, mutaciones de corte y empalme, de sentido erróneo, sin sentido o inserciones, en cualquiera de los 5 genes que codifican para las subunidades NADPH oxidasa.[6] La diversidad de las mutaciones explica en parte la heterogeneidad clínica y genética de la EGC y sugiere que la incidencia en el mundo es consecuencia de diversos eventos de mutaciones independientes.[10, 17]

#### PATRONES DE HERENCIA

Como ya se mencionó, existen dos patrones de transmisión hereditaria en la EGC: el RLX, secundario a alteraciones en la glicoproteína gp91<sup>phox</sup> y el AR, secundario a alteraciones en las proteínas p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> y p40<sup>phox</sup>. [10, 11, 18]

Fuera de norte de África y medio oriente, la EGC con modo de transmisión hereditaria RLX es la más común. En un estudio descriptivo realizado en Estados Unidos de Norteamérica en 368 pacientes con EGC se reportó que 70% tuvieron EGC RLX, 22% EGC AR y en 8% de los casos no se determinó el tipo de patrón de transmisión hereditaria.[8] En otro estudio similar pero con 429 pacientes Europeos se encontró 67% con EGC RLX y 33% con EGC AR. Estos porcentajes pueden variar en países en donde el matrimonio con consanguinidad es una práctica frecuente, como consecuencia la EGC AR es el patrón de transmisión hereditario que predomina.[6, 7, 19-21] En Turquía se ha descrito que 61.8% del total de los casos con EGC tuvieron el patrón AR, mientras que el resto tuvo el patrón RLX.[22]

#### CUADRO CLÍNICO

La EGC se presenta desde la infancia hasta la edad adulta sin embargo la mayoría de los pacientes se diagnostican en la etapa preescolar; en el 95% de los pacientes el diagnóstico se establece antes de los cinco años de edad.[1, 8]

#### Manifestaciones infecciosas

Los sitios más frecuentes de infección son pulmón, piel, nódulos linfáticos e hígado.[4] Otras menos frecuentes son osteomielitis y abscesos perianales.[23] Las infecciones pulmonares se manifiestan como neumonía, linfadenopatía hiliar, empiema y absceso pulmonar. Los agentes infecciosos más frecuentes reportados en Norteamérica son *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus*. [8, 10] Sin embargo en otros sitios geográficos se reportan *Salmonella*, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y tuberculosis.[3] Los abscesos hepáticos en los pacientes con EGC son diferentes a aquellos que presentan los individuos inmunocompetentes, están formados por estructuras fibróticas y material caseoso con microabscesos satélites infectados con

estafilococos y generalmente requieren escisión quirúrgica para su erradicación eficaz.[24] Cuando se presenta sepsis generalmente es secundaria a *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens* y *Chromobacterium violaceum*. En la EGC las infecciones por bacterias y *Nocardia* son sintomáticas y asociadas a una velocidad de sedimentación globular elevada, leucocitosis y fiebre. Al contrario, las infecciones fúngicas son mucho menos sintomáticas en cuestión de fiebre y cuenta leucocitaria.[25]

En una revisión de casos de EGC en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) realizada por Staines-Boone y colaboradores, además de algunos de los gérmenes mencionados se encontraron aislamientos de *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus hominis*, *Pseudomonas sp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhi* y *Candida sp.*[1, 26]

Las infecciones por hongos son una causa de mortalidad en los pacientes con EGC.[8] Con el advenimiento de la profilaxis con itraconazol y de nuevos agentes para el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos como *Aspergillus*, se ha reducido de forma importante la mortalidad por infecciones fúngicas en la EGC. La afección a hueso ocurre de forma característica, pero no exclusiva, por contigüidad de los pulmones a las costillas o columna vertebral. *Aspergillus nidulans* causa con mayor frecuencia osteomielitis en comparación con *Aspergillus fumigatus* u otros hongos.[27] En los pacientes con EGC se ha descrito una respuesta inflamatoria excesiva en los pulmones ante una infección por *Aspergillus*. Dos días después de la exposición a la inhalación de esporas o hifas (composta, abono, nojas secas húmedas) los pacientes presentan fiebre y disnea; las radiografías muestran infiltrado intersticial difuso; la biopsia muestra inflamación aguda con necrosis y hongos.[3]

La formación de abscesos cerebrales ha sido bien descrita en los pacientes con EGC. Entre los patógenos asociados a este desarrollo se encuentran *Scedosporium prolificans*, *Alternaria infectoria*, *Salmonella enterica* subespecie *houtenae* y *Aspergillus*. Así mismo se ha reportado meningitis por *Streptococcus* y *Candida*. [10]

Se han descrito ciertos microorganismos que producen infección casi exclusivamente en pacientes con EGC, por lo que el aislamiento en un proceso infeccioso debe orientar a la sospecha diagnóstica de EGC. Entre ellos están *Aspergillus nidulans*, *Chromobacterium violaceum*, *Granulibacter bethesdensis*, y *Penicillium piceum*. [28]

Las infecciones localizadas por BCG se observan en pacientes con EGC, sin embargo estas raras veces se diseminan.[4] También se ha descrito que los pacientes con EGC son más susceptibles a padecer tuberculosis que la población en general; dicho fenómeno es más evidente en áreas endémicas con tuberculosis.[29]



## Manifestaciones no infecciosas

Los pacientes con EGC tienen una desregulación de la respuesta inflamatoria, esto lleva a que presenten una inflamación excesiva que se manifiesta clínicamente como una formación excesiva de granulomas, esta característica fenotípica le da el nombre a la enfermedad. En algunos casos las manifestaciones inflamatorias de la EGC son la primera manifestación clínica.[30] La formación de granulomas puede afectar a varios órganos, sin embargo los tractos gastrointestinal y genitourinario son los más afectados. El involucro de granulomas en esófago, yeyuno, ileo, ciego, recto y región perirrectal puede semejar clínicamente a la enfermedad de Crohn.[3] Se ha descrito que los pacientes con EGC RLX presentan mayor enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con los pacientes con EGC AR (43% vs 11%). El síntoma más frecuente es el dolor abdominal; otros son saciedad temprana, distensión abdominal después de comer, vómito matutino, dolor abdominal difuso crónico. Dentro de la afección urinaria se pueden presentar granulomas en la vejiga, obstrucción ureteral e infección de vías urinarias. Otra complicación inflamatoria que presentan los pacientes con EGC es la dehiscencia tardía de heridas quirúrgicas sin infección.[2, 16, 30]

También se han descrito lesiones coriorretinales hasta en 24% de los pacientes con EGC RLX, generalmente asintomáticas (lesiones cicatriciales); sin embargo, algunos casos presentan lesiones inflamatorias graves con pérdida de la visión, que ameritan tratamiento con esteroides.[1] Así mismo, se ha reportado un caso de hemangioma arteriovenoso congénito supuestamente relacionado al defecto en la función fagocítica y eliminación de hemosiderina en un paciente con EGC.[10]

Los pacientes con EGC pueden desarrollar complicaciones neurológicas severas. Además de los abscesos cerebrales ya mencionados, otras complicaciones incluyen enfermedad de la sustancia blanca, enfermedad granulomatosa del sistema nervioso central e infiltración de macrófagos pigmentados cargados de lípidos en leptomeninges y cerebro.[10]

Dentro de las manifestaciones dermatológicas se incluyen enfermedad similar a la dermatitis atópica pero con infecciones sistémicas o profundas, granuloma facial, lupus discoide y enfermedad similar a la dermatitis seborreica.[10]

El retraso en el crecimiento puede aparecer como manifestación clínica; los niños tienden a ser menores en talla para su edad, quizá por el efecto secundario de las infecciones recurrentes o algún aspecto relacionado con el estallido respiratorio defectuoso; sin embargo, los niños con enfermedad granulomatosa crónica alcanzan su talla epigenética y peso adecuado en la adolescencia tardía.[1]

Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en la EGC. Tanto los pacientes con EGC, como las portadoras de EGC RLX, tienen mayor riesgo de padecer lupus eritematoso sistémico y lupus discoide en comparación a la población general. Otras enfermedades reportadas en los pacientes con EGC son sarcoidosis, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide juvenil y síndrome antifosfolípido.[8]

Se sugiere que el estado hiperinflamatorio de la enfermedad granulomatosa crónica y las infecciones recurrentes pueden favorecer la autoinmunidad, que puede influenciarse por predisposición genética diferente al defecto responsable de la enfermedad.[1, 31]

A diferencia de las inmunodeficiencias que afectan al linfocito, en los pacientes con EGC no se ha encontrado una clara relación con el riesgo de desarrollar neoplasias. Sin embargo, se ha reportado una asociación entre polimorfismos de los componentes de las vías del estrés oxidativo y el desarrollo de linfoma no Hodgkin, esto probablemente porque las especies reactivas de oxígeno inducen apoptosis en la célula B y previenen la proliferación descontrolada.[32, 33]

## DIAGNÓSTICO

El primer componente en el cuidado de los pacientes con EGC es el diagnóstico temprano. La EGC debe sospecharse en pacientes con infecciones recurrentes e inusuales, como abscesos hepáticos causados por *Staphylococcus aureus*. Además, infecciones oportunistas específicas deberían impulsar a realizar una evaluación en búsqueda de EGC; éstas incluyen infecciones invasivas por hongos (como *Aspergillus*) e infecciones por *B. cepacia*, *S. marcescens* y *Nocardia* en ausencia de alguna inmunodeficiencia conocida.[15]

Las técnicas más utilizadas en el laboratorio son la reducción de citocromo C, quimioluminiscencia, reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) y la oxidación de 1, 2, 3 dihidrorodamina (1, 2, 3 DHR). Cada una de estas técnicas apoya fuertemente el diagnóstico de EGC ante un cuadro clínico sugestivo. Algunas de ellas pueden ser útiles para la detección de portadoras de EGC RLX. Sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico de pacientes con EGC, tanto AR como RLX, lo mismo que para los portadores de EGC AR o portadoras de EGC RLX es la secuenciación directa de los genes candidatos.[16, 34]

La prueba más sencilla y económica como prueba de tamizaje es la reducción de NBT. La prueba consiste en exponer a los neutrófilos a NBT y un estímulo como PMA (por sus siglas en inglés *phorbol myristate acetate*); el colorante amarillo soluble NBT es reducido en las células activadas a formazán (color azul). Esta prueba se puede realizar en sangre total o neutrófilos purificados (preservada <48 horas) y siempre debe realizarse a la par con un control. Una de las desventajas de esta técnica es que a pesar de que es una prueba cuantitativa, el valor dado estará basado en el análisis subjetivo del observador. Es por esto que puede haber falsos negativos, principalmente en aquellos casos con afección en moléculas de la NADPH oxidasa en los que existe una producción parcial de radicales libres. La detección de portadoras por esta técnica tiene un margen amplio de error.[34]

Otros métodos útiles en la medición cuantitativa del estallido respiratorio son a través de la quimioluminiscencia y la reducción de citocromo c; debido a que requieren la separación de los neutrófilos de sangre periférica, los lleva a ser complicados y poco prácticos como métodos de tamizaje diagnósticos.[34]

Otra prueba para cuantificar la producción de radicales libres intracelular es la citometría de flujo (*fluorescent-activated cell sorting* [FACS]) con fluorocromos como la 1, 2, 3, dihidrorodamina o la 2'7' diacetato diclofluoresceína; en estas pruebas se utilizan los compuestos químicos que se hacen fluorescentes al tener contacto con los radicales libres producidos por los neutrófilos y la fluorescencia emitida es cuantificada a través del citómetro de flujo. Dentro de las ventajas de la técnica de la reducción de 1, 2, 3, DHR están que se realiza en sangre total, sólo se requieren 0.1 ml (ideal para neonatos y lactantes) y es rápida. Dentro de los resultados obtenidos por la reducción de 1, 2, 3, DHR por citometría de flujo podemos tener tres posibilidades: sujetos sanos en los que la población total de neutrófilos emite fluorescencia, pacientes con EGC en los que la población total de neutrófilos no emite fluorescencia, y portadoras de EGC RLX en las que existen dos poblaciones de neutrófilos, una que emite fluorescencia y otra que no emite fluorescencia.[34]

Tanto la prueba de NBT, como el FACS permiten la detección de portadoras de EGC en las familiares femeninas de pacientes con EGC recesiva ligada al X, quienes por el fenómeno de ionización presentan dos poblaciones de neutrófilos, unos que producen radicales libres y otros que no producen radicales libres. No es posible detectar por estas técnicas a los portadores de EGC AR. La detección de la mutación en los genes candidatos establece el defecto molecular, necesarios para el consejo genético y diagnóstico prenatal.[16, 35, 36]

El estudio a nivel molecular de la EGC se basa en la determinación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR con transcriptasa inversa (RT/PCR) y secuenciación automatizada de la mutación en uno de los 5 genes candidatos y de la evaluación de la expresión de la subunidad proteica afectada. Las diferentes publicaciones que han descrito mutaciones en pacientes con EGC describen para la caracterización de las mutaciones responsables la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico de sangre periférica y extracción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de células mononucleares o linfocitos B inmortalizados por el virus Epstein-Barr de los pacientes con EGC.[6]

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con EGC ha mejorado desde su primera descripción en 1954 a la fecha. A través de un análisis de Kaplan-Meier, en una serie de 368 pacientes en Estados Unidos de Norte América, durante un seguimiento de 5 años, se estimó una mortalidad de 5% en un año en los pacientes con EGC RLX, y de 2% en un año en aquellos con EGC AR.[8] En un estudio con 429 pacientes Europeos al momento del estudio se describió un promedio de vida de 49.6 años para los pacientes con EGC AR y de 37.8 años para los pacientes con EGC RLX. la supervivencia a 10 años para el primer grupo fue de 94% y de 86% para el segundo grupo; en un estudio de 23 pacientes con EGC en Japón la supervivencia a 20 años fue de 87%.[5, 37] Se acepta en general que la supervivencia de los pacientes es aproximadamente del 90%.[4]

En México los datos que existen sobre EGC proceden de un estudio retrospectivo del INP en un periodo entre 1970-2004. Se reportaron 23 pacientes y al momento del estudio 10 habían fallecido, el valor promedio de edad al momento del fallecimiento fue de 3 años con 9 meses (SD  $\pm$ 36.8).[26]

#### SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Existe una gran heterogeneidad en las mutaciones descritas; en pacientes con una misma mutación se ha reportado una amplia variabilidad en el fenotipo clínico, sin embargo los pacientes con patrón de transmisión hereditaria RLX tienen un fenotipo clínico más severo y por tanto la sobrevida y calidad de vida es menor en comparación con aquellos con patrón AR.[8, 38] En el registro nacional de Estados Unidos de Norte América de EGC con 368 pacientes aquellos con la forma RLX tienen un fenotipo clínico más severo pues presentaron una mortalidad del 21.1% en comparación con la forma AR ( $p < 0.02$ ), además en cuanto a la supervivencia a 5 años fue de 88% contra 77% en la forma RLX y la AR respectivamente.[8]

La mayoría de los pacientes con mutación en *CYBB* no expresan gp91<sup>phox</sup> debido a la inestabilidad del RNAm o de la proteína, sin embargo aquellos pacientes que expresan mínima cantidad de gp91<sup>phox</sup> tiene un fenotipo clínico menos severo; estudios clínicos en pacientes con mutación de *NCF1* muestran que producen una cantidad residual de superóxido y peróxido de hidrógeno comparado con aquellos con mutación en *CYBB*, esta pequeña cantidad explica la diferencia clínica entre la forma AR y RLX.[16, 39]

#### TRATAMIENTO

Los aspectos fundamentales en el tratamiento de la EGC son: 1) diagnóstico temprano para impedir el daño a órganos afectados o aumento de la morbilidad asociada con infecciones de repetición; 2) prescripción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SFX) e itraconazol y 3) tratamiento agresivo de las complicaciones infecciosas.[1, 4]

El TMP-SFX es el agente recomendado para la profilaxis antimicrobiana. Es bien tolerado y tiene actividad frente a la mayoría de las bacterias patógenas encontradas en la EGC como *S. aureus* (incluyendo *S. aureus* meticilin resistente), *B. cepacia*, y *Nocardia*. Se da a dosis de 5 mg/kg/día, en una o dos dosis al día. Este régimen es suficiente para disminuir las infecciones bacterianas hasta en 75%. Si no es posible administrar el TMP-SFX (por ejemplo por reacción alérgica), se recomienda una penicilina antiestafilocócica (como dicloxacilina).[1, 15]

Debido al riesgo elevado de infección fúngica invasiva, se recomienda profilaxis antifúngica de actividad moderada. El itraconazol ha sido un medicamento efectivo y seguro en pacientes con EGC. Se da a dosis recomendadas de 5mg/kg/día para pacientes menores de dos años, 100 mg/ día para pacientes de 5 a 12 años y 200 mg/día para mayores de 12 años de edad. Azoles de espectro extendido, como

voriconazol y posaconazol, son opciones que también pueden ser utilizadas como profilaxis.[1, 15]

El efecto del IFN- $\gamma$  se demostró en estudios preliminares con estos pacientes, en quienes se encontró que la administración *in vitro* o *in vivo* incrementa la producción de superóxido, la reducción de NBT y la actividad bactericida. Las ventajas reportadas con el IFN- $\gamma$  en pacientes con EGC son: infecciones menos graves, mayor tiempo libre de infecciones, menor tiempo de hospitalización, disminución de granulomas intestinales y pulmonares, así como disminución del absceso hepático piógeno con falla del tratamiento antimicrobiano. El IFN- $\gamma$  se da a dosis de 50 mcg/m<sup>2</sup> de superficie corporal total en pacientes con más de 0.5 m<sup>2</sup> o 1.5 mcg/kg en quienes tienen menos de 0.5 m<sup>2</sup>, administrado tres veces por semana.[1, 4]

Los pacientes con EGC pueden no manifestar signos típicos de infección. La fiebre y la leucocitosis pueden estar ausentes y el aumento en la velocidad de sedimentación globular puede ser el único parámetro de laboratorio anormal. Cuando se sospecha de infección es importante identificar el agente causal por medio de cultivos, cuando es posible, previo al inicio de la terapia antimicrobiana.[15]

El desbridamiento o resección de los tejidos infectados puede requerirse. Las infecciones que involucran hueso o tejidos profundos por lo general son tratadas de manera efectiva con antibióticos y cirugía.[15]

Se han administrado transfusiones de granulocitos en pacientes con EGC, especialmente en quienes tienen infecciones fúngicas o refractarias; el principio que rige este manejo se basa en que una pequeña proporción de células fagocíticas normales puede complementar el defecto oxidativo de las células fagocíticas de la EGC. El avance de los fármacos antimicóticos ha hecho de este procedimiento algo innecesario.[1, 15]

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) provee un tratamiento curativo en los pacientes con EGC, pero la morbimortalidad relacionada al trasplante es significativa y existe controversia de la necesidad de realizarlo en todos los pacientes, así como el momento idóneo; se acepta como indicación en quienes no responden adecuadamente al tratamiento convencional y que persisten con infecciones graves y recurrentes.[1, 9, 15]

## **I.B PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La EGC es una inmunodeficiencia primaria en la cual las células del sistema fagocítico fallan en la producción de radicales libres de oxígeno para la eliminación de bacterias y hongos por lo que los individuos afectados sufren de infecciones recurrentes. Se ha reportado en diferentes áreas del mundo y no se han descrito factores de riesgo que aumenten la probabilidad de padecerla. La incidencia global se calcula en 1 de 250,000; sin embargo, se acepta que la frecuencia de esta

enfermedad y de todas las inmunodeficiencias primarias es más alta en todo el mundo debido a los casos subdiagnosticados.[1, 5]

La mayoría de los individuos con EGC se diagnostican antes de los 2 años de edad, aunque en algunos se realiza hasta la edad adulta. Como ya se mencionó, las principales manifestaciones clínicas son infecciones recurrentes sobre todo en piel, pulmón y tracto gastrointestinal.[40]

El tratamiento de la EGC se basa en impedir el daño a órganos afectados, prescripción de IFN- $\gamma$ , profilaxis antimicrobiana y el tratamiento de las complicaciones infecciosas. Esto ha permitido que el pronóstico de los pacientes con EGC haya mejorado desde su primera descripción y, en general, se acepta que la sobrevivencia de los pacientes es aproximadamente del 90%.[1, 4]

Existen diferentes series a nivel mundial que describen el perfil clínico y molecular de pacientes con EGC. En nuestro país no hay al momento una serie que describa estos aspectos en pacientes mexicanos, es por ello que este estudio que se propone realizar nos permitiría responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿El conocimiento de la historia natural de la enfermedad en pacientes mexicanos, permitiría responder a diversos aspectos como diagnóstico, tratamiento, pronóstico y consejo genético?

## **I.C JUSTIFICACIÓN**

La EGC es una entidad nosológica genéticamente heterogénea caracterizada por infecciones severas y recurrentes, siendo importante la descripción de las manifestaciones clínicas que se presentan para un manejo adecuado; además que la determinación del defecto genético proporcionará información valiosa para el asesoramiento genético de las familias.

Al revisar la literatura son pocos los trabajos publicados a nivel mundial a este respecto, solamente algunos reportes en Latinoamérica y en nuestro país hasta el momento no existen publicaciones del tema.

Es por todo lo anterior que este estudio pretende describir las características clínicas y alteraciones genéticas de pacientes mexicanos con EGC y compararlas con las ya descritas a nivel internacional.

## **I.D OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir el perfil clínico y molecular de pacientes mexicanos con EGC diagnosticados durante los últimos 10 años.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el tipo de herencia más frecuente.
- Determinar el tipo y la frecuencia de infecciones que se presentan.
- Determinar los microorganismos involucrados en las infecciones.
- Determinar la presencia de enfermedades autoinmunes.
- Determinar la presencia de enfermedades oncológicas.
- Determinar las causas de muerte en estos pacientes.
- Comparar los resultados obtenidos con aquellos de otras series internacionales.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

### UNIVERSO DE ESTUDIO

- Criterios de inclusión
  - Expedientes de los pacientes con diagnóstico de EGC.
  - Diagnóstico de EGC realizado durante los últimos 10 años.
  - Acceso a expediente clínico.
- Criterios de exclusión
  - Diagnóstico de EGC no confirmado.
- Criterios de eliminación
  - Expediente con información requerida incompleta.

### VARIABLES A INVESTIGAR

Las variables se especifican en la tabla 1.

### PROCEDIMIENTOS

Se recabó la información de los expedientes clínicos, una vez obtenida se conformó una base de datos a través del programa de cómputo Excel Micosoft Office. Posteriormente se realizó el análisis de estadística descriptiva mediante el programa IBM SPSS Statistics 21.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las actividades realizadas durante este estudio no implicaron la realización de procesos experimentales. El protocolo del presente estudio se basó en la búsqueda de información.

### III. RESULTADOS

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de 9 centros hospitalarios de la Ciudad de México, Chihuahua y Monterrey. El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 48; 41 (85.4%) del género masculino y 7 (14.6%) del género femenino. La edad actual promedio, considerada al momento de la recolección de los datos fue de 104.3 meses (DE 74.5), con un rango de 5 a 264 meses.

La mediana de edad del inicio de los síntomas fue de 3 meses (rango de 0.5-204); en los pacientes con herencia RLX fue de 3 meses (rango 0.5-96) y en aquellos con herencia AR fue de 5.5 meses (rango 1-204). La mediana de edad al diagnóstico fue de 31 meses (rango de 2-204); en los pacientes con herencia RLX fue de 24 meses (rango 2-167) y con herencia AR fue de 69.5 meses (rango 5-204).

El número de internamientos promedio fue de 5.6 (DE 4.0); en los pacientes con herencia RLX fue de 6.3 y en aquellos con herencia AR fue de 3.7. El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 110.2 (DE 95.1); en los pacientes con herencia RLX fue de 130.6 días y en aquellos con herencia AR de 58 días. Se aplicó vacuna BCG en 46 (95.8%) de los 48 pacientes y la mediana de edad de aplicación de misma fue de un día (rango de 1-132).

Respecto al patrón de herencia 35 (79.2%) pacientes fueron RLX y 12 autosómicos recesivos (25%), ambos determinados por técnica de DHR (una o dos portadoras positivas) o detección de la mutación; en un paciente (2.1%) no se determinó el tipo de herencia. Veinticuatro (50%) pacientes tuvieron otro familiar afectado con EGC. El antecedente de consanguinidad se presentó en 8 (16.7%) pacientes, 6 de los cuales presentaron herencia AR.

El tipo y la frecuencia de las infecciones se enumeran en la tabla 2, las más frecuentes fueron linfadenitis/adenitis supurativa 44 (91.7%), neumonía 39 (81.3%), gastroenteritis 32 (66.7%), fiebre sin foco 31 (64.6%) y sepsis 31 (64.6%).

Así mismo se incluyó la frecuencia con la que los pacientes presentaron las infecciones anteriormente descritas, las más frecuentes fueron linfadenitis/adenitis supurativa (3.4 eventos), neumonía (3 eventos) y gastroenteritis (2.5 eventos) (Tabla 3).

Se reportó infección por micobacterias en 19 pacientes (39.6%), las presentaciones más frecuentes fueron ganglionar en 7 (36.8%), pulmonar en 6 (31.5%) y diseminada en 4 (21%) (Tabla 4). De los pacientes con presentación diseminada, uno tuvo compromiso cutáneo, pulmonar y óseo; otro ganglionar y pulmonar; otro ganglionar y esplénico y; el último ganglionar y meníngeo.

Se reportó aspergilosis en 11 pacientes (22.9%), 5 de localización pulmonar, 2 de presentación invasiva, 1 ósea y 3 no especificadas.



Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus epidermidis* 17 aislamientos, *Candida albicans* 14, levaduras 14, *Pseudomonas aeruginosa* 12, *Staphylococcus aureus* 12, *Aspergillus sp.* 11, *Salmonella* grupo D 11 y *Klebsiella pneumoniae* 10. Los microorganismos por género y sin especie más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus spp.* 50 aislamientos, *Candida spp.* 25, *Pseudomonas spp.* 20, *Salmonella spp.* 20, *Streptococcus spp.* 19, *Aspergillus spp.* 17 y *Klebsiella spp.* 14 (tablas 5 y 6).

Dentro de los hallazgos clínicos están hepatomegalia en 32 pacientes (66.7%), esplenomegalia en 24 (50%), estomatitis, aftas y gingivitis en 16 (33.3%), talla baja en 13 (27.1%), peso bajo en 12 (25%), diarrea crónica en 6 (12.5%) y síndrome hemofagocítico en 6 (12.5%).

En 33 pacientes (68.7%) se documentó la presencia de granulomas, las localizaciones más frecuentes fueron pulmonar en 17 (35.4%), ganglionar en 9 (18.7%) y en piel en 7 (14.5%) (Tabla 7).

De los 48 pacientes, 6 (14.6%) presentaron enfermedades autoinmunes. Trombocitopenia autoinmune (2), anemia hemolítica (1), síndrome antifosfolípidos (1), enfermedad de Kawasaki (1) y tiroiditis autoinmune (1).

Veintitrés (47.9%) pacientes tuvieron secuelas pulmonares detectadas por diferentes métodos, tomografía computarizada, radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria, procedimiento quirúrgico y reporte histopatológico. Los hallazgos más frecuentes fueron nódulos pulmonares (30.4%), consolidaciones (26%), fibrosis pulmonar (26%), resección pulmonar (26%), atelectasia (21.7%) y patrón restrictivo en espirometría (13%) (Tabla 8).

De los 48 pacientes, 41 contaban con medición de IgG y 40 con medición de IgM e IgA. El valor promedio de IgG fue de 1564.3 (DE 547.8), IgM 176.9 (DE 74.6) e IgA 250.6 (DE 150).

Se realizó el diagnóstico por medio de NBT, DHR y/o detección de mutaciones en genes afectados. Se encontró madre portadora en 33 pacientes (68.8%) a través de DHR. Se realizó DHR en 41 pacientes (85.4%) y NBT en 39 pacientes (81.3%). En 20 pacientes se detectó la mutación blanco: *CYBB* en 15 (75%), *NFC1* en 4 (20%) y *CYBA* en 1 paciente (5%).

Veintiocho pacientes (58.3%) ameritaron drenaje quirúrgico, los sitios más frecuentes fueron cuello (39.2%), pulmón (32.1%) e hígado (21.4%) (Tabla 9).

Respecto al tratamiento profiláctico 46 pacientes (95.8%) recibieron TMP/SMX y 44 (91.7%) itraconazol. Otra profilaxis en 2 (4.2%), un paciente con ciprofloxacino y otro con fluconazol. Además recibieron interferón gamma recombinante 41 (85.4%), 19 (39.6%) esteroide (al menos un ciclo, bolo o pulso), 25 (52.1%) factor de transferencia y 2 (4.2%) transfusión de granulocitos.

Se realizó TCPH en 5 pacientes (10.4%), 4 fueron exitosos (DHR normal) (Figura 2) y uno presentó falla primaria del injerto; 3 pacientes presentaron enfermedad injerto contra huésped (EICH), uno a hígado, otro a piel y gastrointestinal y el último a piel, mucosas, pulmón y gastrointestinal.

La edad promedio de muerte fue 102.1 meses (DE 78.6). Fallecieron 15 pacientes (31.3%), 14 mujeres y 1 hombre. De los 15 fallecimientos, 12 fueron RLX (80%) y 3 (20%) AR. De los 15 pacientes que fallecieron, 13 (86.7%) presentaron al menos un evento de sepsis durante su evolución, incluyéndolo como causa de muerte (p 0.030). De los 15 pacientes que fallecieron en 11 (73.3%) se documentó choque séptico y en 3 (20%) sepsis. Ocho pacientes (53.3%) presentaron aspergilosis, 3 pulmonar, uno ósea (vértebras), 2 formas invasivas y 2 no especificada (Tabla 10). Actualmente viven 33 (68.8%) pacientes.

#### IV. DISCUSIÓN

En el presente trabajo describimos el perfil clínico, paraclínico y aspectos moleculares de 48 pacientes mexicanos con EGC atendidos en 9 centros hospitalarios diagnosticados en los últimos 10 años.

Observamos una mayor frecuencia de pacientes de género masculino (85.4%) en comparación a lo reportado en otros países, donde se observa una frecuencia de 65-70%. [22, 26]

La edad de inicio de los síntomas a nivel mundial es antes del año de edad en el 70.8% de los pacientes [26], llegando incluso a porcentajes de 69.2 antes de los 2 años [41]. Nosotros encontramos que el 79.1% de los pacientes inician con los síntomas antes del año de edad. Los pacientes con EGC RLX presentaron una edad de inicio de síntomas menor respecto a la forma AR, lo que es de esperarse debido a la mayor severidad del cuadro RLX. [8, 22]

La mayoría de los pacientes se diagnostican en la etapa preescolar; en el 95% de los pacientes el diagnóstico se establece antes de los cinco años de edad. [1, 8] Koker *et. al.* reportaron un promedio de edad al diagnóstico de 4.24 años [22], Kobayashi *et. al.* un promedio de 2.8 años [37], Soler-Palacín *et. al.* una mediana de 3 años [42] y Jones *et. al.* una mediana de 2.7 años [43]. En México Staines-Boone reportó una mediana 3 años. [26] En este estudio se encuentran cifras similares con mediana de edad al diagnóstico de 2.58 años. Al igual que el inicio de los síntomas, la edad al diagnóstico es menor en la herencia RLX respecto a la AR (mediana de 2 vs 5.79 años), similar a lo referido en la literatura mundial y explicado por la mayor severidad del cuadro RLX.

El número de internamientos fue discretamente menor a lo reportado en otros estudios [37], siendo mayor el número de internamientos en la EGC RLX respecto a la AR. El promedio de días de estancia hospitalaria fue mayor en la forma RLX respecto a la AR debido a su mayor severidad.

Fuera de norte de África y medio oriente, la EGC con patrón de herencia RLX es la más común. En un estudio descriptivo realizado en Estados Unidos en 368 pacientes con EGC se reportó que 70% tuvieron la forma RLX y 22% AR [8], similar a lo reportado en Reino Unido e Irlanda donde 81% presentaron RLX y 19% AR.[43] En las regiones donde la consanguinidad es una práctica habitual se invierte esta relación.[22] En nuestro estudio se observó un predominio de herencia RLX sobre la AR (79.2 vs 25%), lo cual es esperado debido a que en México las uniones consanguíneas son menos frecuentes en comparación con otros países. La mitad de los pacientes de ambos géneros tuvieron otro familiar afectado con EGC, lo cual refleja el patrón hereditario.

Está bien establecida la relación entre consanguinidad y la presentación AR de la enfermedad [22]; en este estudio dicho antecedente se presentó en 8 pacientes del total, 6 de los cuales presentaron herencia AR.

La infección micobacteriana en la EGC es más frecuente en aquellos países en donde la vacuna de BCG es obligatoria al nacimiento. En cuanto a las reacciones adversas a vacuna de BCG, Koker *et al.* las describieron en 22.5% de su cohorte de pacientes con EGC.[22] Existen reportes latinoamericanos que indican que sus pacientes no presentan reacciones adversas a la misma, sin embargo en México Staines-Boone encontró en 41.1% de su cohorte reacciones adversas.[26] Nosotros también observamos que la mitad de los pacientes presentó reacción adversa a la vacuna BCG, de hecho es la primera manifestación de la EGC en este grupo de pacientes. La mayor frecuencia se puede explicar por el hecho de que en nuestro país la vacuna BCG se aplica al nacimiento como parte del esquema nacional de vacunación; con excepción de dos pacientes, todos los demás pacientes de nuestro estudio habían sido vacunados. De lo reportado, las reacciones por BCG en EGC suelen ser localizadas y raras veces se diseminan al igual que lo observado en nuestra cohorte de pacientes mexicanos.[4, 29]

Los sitios más frecuentes de infección reportados son piel, pulmones, ganglios linfáticos e hígado. Generalmente están asociados a neumonía, adenitis, osteomielitis, abscesos hepáticos y perianales.[1] Nosotros observamos que las infecciones más frecuentes fueron linfadenitis/adenitis supurativa y neumonía (Tabla 2), al igual que otras series; la frecuencia del resto de las infecciones es variable entre las diferentes series (Tabla 11). Las infecciones que presentaron mayor recurrencia fueron linfadenitis/adenitis supurativa, neumonía y gastroenteritis (Tabla 3). Destaca la mayor frecuencia de gastroenteritis en nuestra serie comparada con otras, una posible explicación es que en México las enfermedades diarreicas continúan siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad infantil.[44]

Los agentes infecciosos más frecuentes reportados en Norteamérica son *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus*. [8, 10] Sin embargo en otros países como Asia y Latinoamérica reportan *Salmonella*, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y tuberculosis. [3] En otras series se reportan como agentes más frecuentes *Aspergillus sp.* y *Staphylococcus sp.* [7, 10, 42] En nuestra serie los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus sp.*, y *Salmonella* grupo D (Tabla 5). Como podemos ver, los microorganismos involucrados en los procesos infecciosos son similares a lo reportado en otras series.

Encontramos tuberculosis o infección por BCG en 39.6% de los pacientes, mayor a lo referido en otras series, siendo las presentaciones más frecuentes ganglionar y pulmonar. Los pacientes con EGC son más susceptibles a padecer infecciones por micobacterias respecto a la población general. Este fenómeno es más evidente en áreas en donde se aplica la vacuna de BCG al nacimiento o donde la tuberculosis tiene una mayor prevalencia. [29] Las infecciones por *Aspergillus* son frecuentes en pacientes con EGC; nosotros encontramos aspergilosis en el 22.9% del total, al igual que en otras series, y fue una de las principales causas de muerte, ocho pacientes en nuestra serie. [22, 43, 45]

Se ha descrito que la susceptibilidad a ciertos microorganismos es casi exclusiva de pacientes con EGC, por lo que su aislamiento debe orientar a la sospecha diagnóstica. Entre ellos están *Aspergillus nidulas*, *Chromobacterium violaceum*, *Granulibacter bethesdensis*, y *Penicillium piceum*. [28] En nuestra serie sólo encontramos *Aspergillus spp.* y *Penicillium spp.*

Dentro de los hallazgos clínicos más frecuentes, diferentes a las infecciones, encontramos hepatomegalia, esplenomegalia, estomatitis, aftas y gingivitis, talla baja y peso bajo. El retraso del crecimiento en los pacientes con EGC es secundario a las infecciones recurrentes o algún aspecto relacionado con el estallido respiratorio defectuoso, los niños generalmente alcanzan su talla epigenética y peso adecuado en la adolescencia tardía. [1, 37]

La formación de granulomas puede afectar a varios órganos, sin embargo está reportado que los tractos gastrointestinal y genitourinario son los más afectados. [3] En nuestro estudio encontramos granulomas en el 68% de los pacientes, sin embargo los sitios más frecuentes fueron pulmonar, ganglionar y piel. Esta diferencia respecto a otras series podría deberse a la falta de diagnóstico de los granulomas en otras localizaciones en donde los síntomas podrían ser sutiles o confundirse con algunas infecciones.

Los procesos autoinmunes están presentes en el 14.6% de nuestros pacientes, incluyendo trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Kawasaki y tiroiditis autoinmune. Las enfermedades autoinmunes, al igual que en otras inmunodeficiencias primarias, son más frecuentes en la EGC; algunos estudios reportan fenómenos autoinmunes en la

mitad de sus casos. Otras enfermedades descritas son lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y artritis reumatoide juvenil.[8, 22] La autoinmunidad se ha relacionado al estado hiperinflamatorio de la EGC y a las infecciones recurrentes, además de la predisposición genética diferente al defecto responsable de la enfermedad.[1]

A diferencia de las inmunodeficiencias que afectan al linfocito, en los pacientes con EGC no se ha encontrado una clara relación con el riesgo de desarrollar neoplasias, sin embargo se ha reportado una asociación con el desarrollo de linfoma no Hodgkin.[32, 33] Nosotros no encontramos procesos neoplásicos en nuestros pacientes.

La mitad de nuestros pacientes presentaron secuelas pulmonares detectadas por diferentes métodos, los hallazgos más frecuentes fueron nódulos pulmonares, consolidaciones y fibrosis pulmonar. Mahdaviani *et. al.* reportaron hallazgos tomográficos en 24 pacientes con EGC, los más frecuentes fueron consolidaciones, fibrosis, nódulos pulmonares y opacidades en vidrio esmerilado.[46] Si bien estos hallazgos son similares a lo encontrado en nuestros pacientes, en el estudio de Mahdaviani *et. al.* se incluyeron sólo pacientes que habían sido referidos a un instituto dedicado al estudio de tuberculosis y enfermedades pulmonares, además de que la interpretación tomográfica pueden variar entre observadores.

Al igual que lo reportado en la literatura la mayoría de los pacientes presentaron hipergamaglobulinemia, lo que es de esperarse ya que la respuesta humoral de estos pacientes está conservada y responden así ante estímulos antigénicos frecuentes.[26]

En nuestro estudio se realizó el diagnóstico de EGC por medio de NBT, DHR y/o detección de mutaciones en genes afectados. Encontramos madre portadora de EGC RLX en el 68.8% de los casos a través de DHR, lo que permitió un adecuado asesoramiento genético. La prueba de reducción de NBT es el método diagnóstico más accesible, sin embargo actualmente la técnica estándar es la prueba oxidativa (DHR) por citometría de flujo. [42] Nosotros la realizamos en el 85.4% de los casos.

Respecto a las mutaciones blanco detectadas, 75% fueron en *CYBB*, 20% en *NCF1* y 5% en *CYBA*. Lo anterior en coincidencia con lo ya reportado: aproximadamente dos terceras partes de los casos de EGC son causados por mutaciones en el gen *CYBB*, y para la forma AR las mutaciones en el gen *NCF1* son las más frecuentes. [6, 22] Cabe mencionar que las regiones donde se reporta predominio de la forma AR, las mutaciones más comunes son en *NCF1*, sin embargo no es el caso de nuestra serie.[1]

Está descrito en los pacientes con EGC que para la erradicación eficaz de los abscesos generalmente se requiere escisión quirúrgica. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes requirieron drenaje quirúrgico; los sitios afectados con más frecuencia fueron cuello, pulmón e hígado (Tabla 9).[24]

La utilidad del uso de TMP/SMX como profilaxis antimicrobiana en los pacientes con EGC se ha establecido desde principio de 1990 reduciendo las infecciones bacterianas, así mismo la utilidad del itraconazol en la reducción de infecciones por *Aspergillus sp.*[42] En nuestra serie prácticamente todos los pacientes recibían profilaxis con estos medicamentos, solamente dos recibieron otro esquema por presentar efectos adversos a medicamentos habitualmente usados, ninguno grave. La importancia de esto recae en que actualmente muchos pacientes sobreviven hasta la vida adulta siguiendo un régimen profiláctico y terapéutico adecuados.[7]

Se han reportado diversas ventajas con el uso de IFN- $\gamma$  en pacientes con EGC, entre ellas infecciones menos graves, mayor tiempo libre de infecciones, menor tiempo de hospitalización y disminución de los granulomas.[1] En nuestra serie 85.4% de los pacientes recibieron IFN- $\gamma$ . Así mismo se han administrado transfusiones de granulocitos en pacientes con EGC, especialmente en quienes tienen infecciones fúngicas, pero el avance de los fármacos antimicóticos han hecho de este procedimiento algo innecesario;[1] nosotros lo encontramos sólo en dos de nuestros pacientes.

El TCPH se ha reportado como un tratamiento definitivo exitoso, sin embargo la morbimortalidad relacionada al trasplante es significativa.[1] Kobayashi *et al.* reportaron TCPH en cuatro pacientes entre 3 y 16 años con complicaciones como granulomas pulmonares, falla renal y EICH agudo y crónico.[37] Wolach *et al.* describieron un éxito del trasplante en 86% de sus pacientes pero con 50% de mortalidad concluyendo que las manifestaciones crónicas de la EGC determinaron la expectativa de vida de los pacientes.[7] En nuestra serie se realizó TCPH en 5 pacientes, 4 fueron exitosos (DHR normal) y uno presentó falla primaria del injerto; de los 5 pacientes tres presentaron EICH. Es importante mencionar que el daño a órganos y la formación de granulomas parecen ser un factor determinante en la mortalidad antes y después del trasplante.[7] Si el trasplante se retrasa hasta después de la adolescencia, existe una mayor probabilidad de presentar infecciones fúngicas invasivas, secuelas inflamatorias y EICH. Así mismo la sobrevida de los pacientes es mejor cuando no presentan infecciones al momento del trasplante, sin embargo el trasplante también puede ser exitoso aún con infección activa.[47, 48]

El pronóstico de los pacientes con EGC ha mejorado y actualmente se acepta en general que la sobrevida es del 90%.[4] En una serie del Reino Unido e Irlanda se reporta una supervivencia del 88% a los 10 años de edad, 73% a los 20, 55% a los 30, 28% a los 40 y 12% a los 50 años.[43] Así mismo, en una serie italiana la supervivencia fue de 97%, 83% y 46% a los 10, 20 y 25 años a partir del diagnóstico respectivamente, manteniéndose una meseta los 10 años posteriores de seguimiento.[18] En el 2000 Liese *et al.* reportaron una tasa de mortalidad del 20% en su serie, mientras que Winkelstein *et al.* encontraron una tasa de mortalidad de 17.5% en un estudio retrospectivo. Así mismo Martite *et al.* estimaron una mortalidad del 13%, con una mediana de edad al fallecimiento de 20 años.[18] En nuestra serie fallecieron 15 pacientes (31.3%) y la edad promedio de muerte fue 102.1 meses (DE 78.6). La mayoría de los fallecimientos fueron RLX, lo cual es esperado por la mayor frecuencia y severidad de esta forma de presentación. En 13

de los 15 pacientes (86.7%) se presentó al menos un evento de sepsis durante su evolución, incluyéndolo como causa de muerte ( $p$  0.030). Es interesante mencionar que en poco más de la mitad de los fallecimientos se presentó aspergilosis. Lo anterior ya ha sido descrito previamente en otras series donde las infecciones por hongos son la principal causa de muerte, siendo *Aspergillus* el agente más común.[22, 37, 45]

## V. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo exponemos las características clínicas y moleculares de 48 pacientes mexicanos con EGC. Encontramos resultados similares a lo ya descrito en otras series a nivel mundial. Sin embargo una de las particularidades de nuestra serie es la mayor frecuencia de BCGitis o BCGosis asociadas a la aplicación de la vacuna de BCG al nacimiento, excepcionalmente este síndrome fue motivo de sospecha de EGC por el médico tratante. El retraso en el diagnóstico que observamos en México proyecta la necesidad de una mayor difusión de la EGC y otras inmunodeficiencias primarias.

La importancia del diagnóstico oportuno radica en un mejor pronóstico y el hecho de poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético. En el Instituto Nacional de Pediatría se realizan pruebas para el diagnóstico molecular de la EGC.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez-Cardona, A., M.A. Yamazaki-Nakashimada, and S.E. Espinosa-Padilla, [Chronic granulomatous disease]. Rev Alerg Mex, 2009. 56(5): p. 165-74.
2. Rosenzweig, S.D., *Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD)*. J Clin Immunol, 2008. 28 Suppl 1: p. S67-72.
3. Holland, S.M., *Chronic granulomatous disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2010. 38(1): p. 3-10.
4. Holland, S.M., *Chronic granulomatous disease*. Hematol Oncol Clin North Am, 2013. 27(1): p. 89-99, viii.
5. van den Berg, J.M., et al., *Chronic granulomatous disease: the European experience*. PLoS One, 2009. 4(4): p. e5234.
6. Bakri, F.G., et al., *First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families*. J Clin Immunol, 2009. 29(2): p. 215-30.
7. Wolach, B., et al., *Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients*. Clin Immunol, 2008. 129(1): p. 103-14.
8. Winkelstein, J.A., et al., *Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients*. Medicine (Baltimore), 2000. 79(3): p. 155-69.
9. Segal, B.H., L. Romani, and P. Puccetti, *Chronic granulomatous disease*. Cell Mol Life Sci, 2009. 66(4): p. 553-8.
10. Song, E., et al., *Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications*. Clin Mol Allergy, 2011. 9(1): p. 10.
11. Roos, D., et al., *Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update)*. Blood Cells Mol Dis, 2010. 44(4): p. 291-9.
12. Roos, D., et al., *Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update)*. Blood Cells Mol Dis, 2010. 45(3): p. 246-65.
13. Matute, J.D., et al., *A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity*. Blood, 2009. 114(15): p. 3309-15.
14. Jones, O.T.G. and J.D. Wood, *Oxidant Production by Human B Lymphocytes: Detection of Activity and Identification of Components Involved*. Methods, 1996. 9(3): p. 619-27.
15. Segal, B.H., et al., *Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. 17(1 Suppl): p. S123-31.
16. Stasia, M.J. and X.J. Li, *Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease*. Semin Immunopathol, 2008. 30(3): p. 209-35.
17. Agudelo-Florez, P., et al., *Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics*. Pediatr Blood Cancer, 2006. 46(2): p. 243-52.
18. Martire, B., et al., *Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study*. Clin Immunol, 2008. 126(2): p. 155-64.
19. El Kares, R., et al., *Genetic and mutational heterogeneity of autosomal recessive chronic granulomatous disease in Tunisia*. J Hum Genet, 2006. 51(10): p. 887-95.
20. Koker, M.Y., et al., *Mutations of chronic granulomatous disease in Turkish families*. Eur J Clin Invest, 2007. 37(7): p. 589-95.
21. Teimourian, S., M. de Boer, and D. Roos, *Molecular basis of autosomal recessive chronic granulomatous disease in Iran*. J Clin Immunol, 2010. 30(4): p. 587-92.



22. Koker, M.Y., et al., *Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(5): p. 1156-1163 e5.
23. Segal, B.H., et al., *Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(3): p. 170-200.
24. Lublin, M., et al., *Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease*. Ann Surg, 2002. **235**(3): p. 383-91.
25. Dorman, S.E., et al., *Nocardia infection in chronic granulomatous disease*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(4): p. 390-4.
26. Staines-Boone, A.T., *Descripción del cuadro clínico y defecto molecular de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría*. Tesis, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado e Investigación, UNAM, 2005.
27. Segal, B.H., et al., *Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease*. Medicine (Baltimore), 1998. **77**(5): p. 345-54.
28. Greenberg, D.E., et al., *A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease*. PLoS Pathog, 2006. **2**(4): p. e28.
29. Bustamante, J., et al., *BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(1): p. 32-8.
30. Schappi, M.G., et al., *Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase*. Semin Immunopathol, 2008. **30**(3): p. 255-71.
31. Rieber, N., et al., *Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease*. Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 252460.
32. Wolach, B., et al., *Acute lymphoblastic leukemia in a patient with chronic granulomatous disease and a novel mutation in CYBB: first report*. Am J Hematol, 2005. **80**(1): p. 50-4.
33. Lugo Reyes, S.O., et al., *Hodgkin lymphoma in 2 children with chronic granulomatous disease*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(2): p. 543-544 e1-3.
34. Ramirez-Vargas, N.G., et al., *[Chronic granulomatous disease diagnosis: Patients and carriers]*. Rev Alerg Mex, 2011. **58**(2): p. 120-5.
35. Rosenzweig, S.D. and S.M. Holland, *Phagocyte immunodeficiencies and their infections*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(4): p. 620-6.
36. Kannengiesser, C., et al., *Molecular epidemiology of chronic granulomatous disease in a series of 80 kindreds: identification of 31 novel mutations*. Hum Mutat, 2008. **29**(9): p. E132-49.
37. Kobayashi, S., et al., *Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(12): p. 1389-94.
38. Di Matteo, G., et al., *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): p. 1935-41.
39. Weening, R.S., et al., *Point mutations in the promoter region of the CYBB gene leading to mild chronic granulomatous disease*. Clin Exp Immunol, 2000. **122**(3): p. 410-7.
40. Goldblatt, D. and A.J. Thrasher, *Chronic granulomatous disease*. Clin Exp Immunol, 2000. **122**(1): p. 1-9.
41. Gurul-Ozgur, T., et al., *Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center*. Turk J Pediatr, 2010. **52**(6): p. 576-81.
42. Soler-Palacin, P., et al., *Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience*. Allergol Immunopathol (Madr), 2007. **35**(3): p. 83-9.

43. Jones, L.B., 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): p. 211-8.
44. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención, México: Secretario de Salud, 2008.*
45. Blumental, S., et al., *Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(12): p. e159-69.
46. Mahdaviyani, S.A., et al., *Pulmonary computed tomography scan findings in chronic granulomatous disease*. Allergol Immunopathol (Madr), 2013.
47. Seger, R.A., *Modern management of chronic granulomatous disease*. Br J Haematol, 2008. **140**(3): p. 255-66.
48. Seger, R.A., et al., *Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000*. Blood, 2002. **100**(13): p. 4344-50.
49. Carnide, E.G., et al., *Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients*. Pediatr Allergy Immunol. 2005. **16**(1): p. 5-9.

## VII. ANEXOS

Figura 1. Sistema de la NADPH oxidasa.[10]

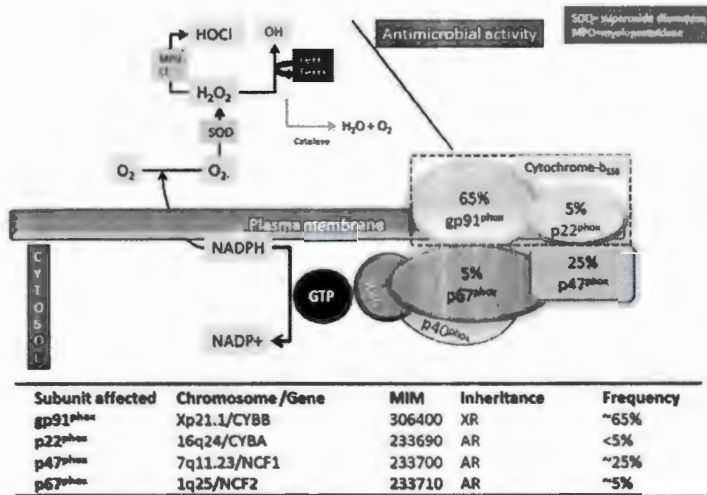
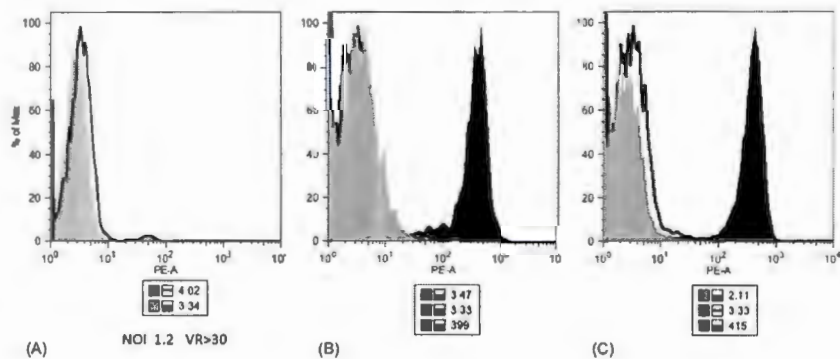


Figura 2. Se muestra histograma de 123 DHR. Se observa un incremento en la producción de peróxido de hidrógeno, evidenciado como un incremento en la fluorescencia (B) comparado con el ensayo antes del TCPH (A). Se realizó control a la par en los dos ensayos (C).



**Tabla 1.** Variables del estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA
Género	Género del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Edad actual	Edad al momento de la recolección de la información	Cuantitativa de escala continua	Meses
Tipo de herencia	Tipo de herencia de la enfermedad determinada por DHR o gen mutado.	Cualitativa nominal policotómica	1= Ligado al X 2= Autosómica recesiva 3= No determinada
Familiar con EGC	Familiar en primer grado con diagnóstico de EGC	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Consanguinidad	Presencia de consanguinidad	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Edad al diagnóstico	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa de escala continua	Meses
Edad al inicio de los síntomas	Edad al presentar la primera manifestación clínica	Cuantitativa de escala continua	Meses
Fallecimiento	Fallecimiento previo a la recolección de la información	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Edad al fallecimiento	Edad en meses al momento del fallecimiento	Cuantitativa de escala continua	Meses
Causa del fallecimiento	Causa o causas del fallecimiento de acuerdo a certificado de defunción	Cualitativa nominal policotómica	Describir
Edad a la última visita	Edad al momento del último contacto registrado con los servicios médicos	Cuantitativa de escala continua	Meses
Número de internamientos	Número de internamientos u hospitalizaciones registrados	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos

Días de estancia	Días acumulados de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa de escala discontinua	Días
Aplicación de BCG	Aplicación de vacuna BCG	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Edad de aplicación de BCG	Edad al momento de la aplicación de vacuna BCG	Cuantitativa de escala discreta	Días
Fiebre sin foco	Presencia de fiebre donde no se documentó foco infeccioso ni aislamientos de microorganismos	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de fiebre sin foco	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Neumonía	Presencia de neumonía	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de neumonía	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Absceso pulmonar	Presencia de absceso pulmonar	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de absceso pulmonar	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Absceso hepático	Presencia de absceso hepático	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de absceso hepático	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Linfadenitis/adenitis supurativa	Presencia de linfadenitis/adenitis supurativa	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de linfadenitis/adenitis supurativa	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Infección cutánea/subcutánea	Presencia de infección cutánea y/o subcutánea	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No

Número de eventos de infección cutánea/subcutánea	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Osteomielitis	Presencia de osteomielitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de osteomielitis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Sepsis	Presencia de sepsis o choque séptico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de sepsis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Sinusitis	Presencia de sinusitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de sinusitis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Gastroenteritis	Presencia de gastroenteritis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de gastroenteritis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Salmonelosis	Presencia de salmonelosis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de salmonelosis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Infecciones del tracto urinario	Presencia de infecciones del tracto urinario	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de infecciones del tracto urinario	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Otitis media aguda	Presencia de otitis media aguda	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de otitis media aguda	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos

Absceso perianal	Presencia de absceso perianal	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de absceso perianal	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Absceso cerebral	Presencia de absceso cerebral	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de absceso cerebral	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Meningitis	Presencia de meningitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de meningitis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Absceso renal/perirrenal	Presencia de absceso renal/perirrenal	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de absceso renal/perirrenal	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Peritonitis	Presencia de peritonitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de peritonitis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Sinovitis/artritis	Presencia de sinovitis y/o artritis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de sinovitis/artritis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
BCGitis	Presencia de BCGitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Número de eventos de BCGitis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
BCGosis	Presencia de BCGosis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No

Número de eventos de BCGosis	Número de veces que se presentó la variable anterior	Cuantitativa de escala discreta	Número de eventos
Cultivos o aislamientos	Microorganismo aislado y sitio de aislamiento	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Hepatomegalia	Hepatomegalia durante la evolución de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Esplenomegalia	Esplenomegalia durante la evolución de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Peso bajo	Peso por debajo de la percentil 5 para edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Talla baja	Peso por debajo de la percentil 5 para edad y sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Estomatitis	Presencia de estomatitis, aftas y/o gingivitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Diarrea crónica	Diarrea de más de 15 días de duración de causa no infecciosa	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Coriorretinitis	Presencia de coriorretinitis	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Secuelas pulmonares	Presencia de secuelas pulmonares por radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax, espirometría o histopatología	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Tipo de secuela pulmonar	Tipo de secuela pulmonar identificada	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Granulomas	Presencia de granulomas	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Sitio de granulomas	Localización de los granulomas	Cualitativa nominal policotómica	Descripción



Autoinmunidad	Presencia de enfermedades autoinmunes	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Tipo de autoinmunidad	Tipo de enfermedad autoinmune	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Cáncer	Presencia de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Tipo de cáncer	Tipo de cáncer	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Madre portadora	Madre portadora (para la forma RLX) con diagnóstico por DHR	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
DHR	Diagnóstico de la enfermedad por DHR	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
NBT	Diagnóstico de la enfermedad por NBT	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Mutación	Conocimiento de la mutación y gen afectado	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Profilaxis	Uso de medicamentos para profilaxis infecciosa	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
IFN-γ	Administración de IFN-γ	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Transfusión de granulocitos	Transfusión de granulocitos	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Drenaje quirúrgico	Realización de drenaje quirúrgico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Sitio de drenaje	Sitio de drenaje quirúrgico	Cualitativa nominal policotómica	Descripción
Esteroides	Administración de tratamiento esteroideo	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
TCPH	Realización de TCPH, éxito del	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No

	mismo y presencia de EICH		
Inmunoglobulinas	Valores de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA	Cuantitativa de escala continua	mg/dl
Micobacterias	Infección por micobacterias	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No
Aspergilosis	Infección por <i>Aspergillus spp.</i>	Cualitativa nominal dicotómica	1= Sí 2= No

**Tabla 2.** Se describe el porcentaje y la frecuencia de pacientes que presentaron infecciones.

Infección	Número de pacientes	Porcentaje
Linfadenitis/adenitis supurativa	44	91.7
Neumonía	39	81.3
Gastroenteritis	32	66.7
Fiebre sin foco	31	64.6
Sepsis	31	64.6
Infección de vías urinarias	26	54.2
BCGitis*	23	50
Infección cutánea/subcutánea	22	45.8
Absceso pulmonar	14	29.2
Sinusitis	14	29.2
Otitis media aguda	12	25
Salmonelosis	11	22.9
Absceso hepático	9	18.8
Absceso perianal	9	18.8
Osteomielitis	8	16.7
Peritonitis	6	12.5
Sinovitis/artritis	4	8.3
BCGosis*	3	6.5
Meningitis	3	6.3
Absceso cerebral	1	2.1

\* El porcentaje se consideró a partir de 46 pacientes que recibieron vacuna de BCG.

**Tabla 3.** Se describe el número de eventos infecciosos promedio por paciente.

Tipo de infección	Número de eventos promedio por paciente (desviación estándar)
Linfadenitis/adenitis supurativa	3.4 (2.9)
Neumonía	3 (2.3)
Gastroenteritis	2.5 (2.1)
Otitis media aguda	2.3 (1.8)
Infección cutánea y/o subcutánea	2.2 (1.6)
Fiebre sin foco	2.2 (1.1)
Absceso perianal	1.8 (1.4)
Sepsis	1.8 (1)
Infección de vías urinarias	1.7 (1)
Sinusitis	1.6 (1.4)
Meningitis	1.6 (0.5)
Salmonelosis	1.4 (1.2)
Absceso hepático	1.4 (0.7)
Sinovitis/artritis	1.2 (0.5)
Absceso pulmonar	1.2 (0.4)
Peritonitis	1.16 (0.4)
Osteomielitis	1.1 (0.35)
BCGitis	1.04 (0.2)
BCGosis	1

**Tabla 4.** Se describen los sitios de infección por micobacterias.

Presentación	Número de pacientes	Porcentaje
Ganglionar	7	36.8
Pulmonar	6	31.5
Diseminada	4	21
Meningea	1	5.2
Intestinal	1	5.2

Tabla 5. Agentes aislados por género y/o especie y sitio de aislamiento.

Microorganismo	Sitio de aislamiento (número de aislamientos)	Número de aislamientos	Porcentaje
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sangre (9), aspirado bronquial (6), catéter (1), fistula perianal (1)	17	6.4
<i>Candida albicans</i>	Aspirado bronquial (4), orina (4), cavidad oral (2), sangre (2), no especificado (2)	14	5.2
Levaduras	Aspirado bronquial (6), orina (5), expectoración (1), sangre (1), líquido peritoneal (1)	14	5.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aspirado bronquial (5), ganglio abscedado (1), sangre (2), expectoración (2), líquido peritoneal (1), orina (1)	12	4.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	Aspirado bronquial (2), ganglio (2), absceso (6), secreción de oído (1), secreción de herida (1)	12	4.5
<i>Aspergillus spp.</i>	Sangre (4), aspirado bronquial (3), biopsia pulmonar (2), líquido pericárdico (1), líquido pleural (1)	11	4.1
<i>Salmonella</i> grupo D	Heces (6), médula ósea (3), sangre (2)	11	4.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Heces (2), orina (1), sangre (1), aspirado bronquial (2), expectoración (1), fistula perianal (1), líquido cefalorraquídeo (1), absceso (1)	10	3.7
<i>Burkholderia cepacia</i>	Aspirado bronquial (2), sangre (6), líquido pleural (1)	9	3.3
<i>Escherichia coli</i>	Orina (7), catéter (1), absceso hepático (1)	9	3.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	Sangre (5), secreción de herida (2), absceso (1), aspirado bronquial (1)	9	3.3
<i>Penicillium spp.</i>	Aspirado bronquial (7), expectoración (1)	8	3
<i>Serratia marcescens</i>	Aspirado bronquial (2), sangre (2), absceso (2), fistula perianal (1)	7	2.6
<i>Streptococcus mitis</i>	Sangre (3), aspirado nasofaríngeo (2), aspirado bronquial (2)	7	2.6
<i>Enterococcus faecium</i>	Aspirado bronquial (3), sangre (1), líquido cefalorraquídeo (1), secreción (1)	6	2.6
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	Aspirado bronquial (3), secreción herida (1)	4	1.5
<i>Candida tropicalis</i>	Orina (2), sangre (1), sistema de derivación ventrículo-peritoneal (1)	4	1.5
<i>Citrobacter freundii</i>	Sangre (2), aspirado bronquial (2)	4	1.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aspirado bronquial (1), sangre (2), fistula perianal (1)	4	1.5

<i>Pseudomonas putida</i>	Aspirado bronquial (4)	4	1.5
<i>Salmonella spp.</i>	Sangre (3), heces (1)	4	1.5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspirado bronquial (1), absceso (2)	3	1.1
<i>Candida Krusei</i>	LCR (3)	3	1.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	Aspirado bronquial (2), secreción de oído (1)	3	1.1
<i>Salmonella scholeraesius</i>	Heces (2), sangre (1)	3	1.1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	Secreción de oído (1), sangre (1), catéter (1)	3	1.1
<i>Streptococcus viridans</i>	Aspirado bronquial (3)	3	1.1
<i>Aspergillus versicolor</i>	Aspirado bronquial (1), secreción de herida (1)	2	0.7
Bacilo ácido alcohol resistente	Ganglio (2)	2	0.7
<i>Blastocystis hominis</i>	Heces (2)	2	0.7
<i>Candida spp.</i>	Orina (1), secreción (1)	2	0.7
<i>Entamoeba histolytica</i>	Líquido Pleural (1), heces (1)	2	0.7
<i>Enterovirus</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Orina (1), aspirado bronquial (1)	2	0.7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Líquido pleural (1), expectoración (1)	2	0.7
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	Sangre (1), secreción de herida (1)	2	0.7
<i>Rhinovirus</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Aspirado bronquial (1), absceso (1)	2	0.7
<i>Streptococcus milleri</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Streptococcus mutans</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Streptococcus salivarius</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Piel	1	0.3
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	Sangre	1	0.3
<i>Aspergillus flavus</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Burkholderia spp.</i>	Biopsia pulmonar	1	0.3

<i>Campylobacter</i>	Heces	1	0.3
<i>Candida guilliermondii</i>	Orina	1	0.3
<i>Candida parapsilosis</i>	Orina	1	0.3
Citomegalovirus	Sangre	1	0.3
<i>Cladosporium spp</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Expectoración	1	0.3
<i>Endolimax nana</i>	Heces	1	0.3
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena BLEE	Heces	1	0.3
<i>Giardia lamblia</i>	Heces	1	0.3
Influenza A	Aspirado bronquial	1	0.3
Influenza B	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Klebsiella ozanae</i>	Úlcera cutánea	1	0.3
<i>Klebsiella sp.</i>	Secreción	1	0.3
<i>Moraxella catarralis</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Mycobacterium</i>	Ganglio abscedado	1	0.3
<i>Mycobacterium bovis</i>	Ganglio	1	0.3
<i>Mycobacterium gordonae</i>	Orina	1	0.3
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Propionibacterium sp.</i>	Sangre	1	0.3
<i>Pseudomonas spp.</i>	Ganglio abscedado	1	0.3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Salmonella</i> grupo B	Sangre	1	0.3
<i>Salmonella typhi</i>	Sangre	1	0.3
<i>Staphylococcus capitis</i> subespecie <i>ureolyticus</i>	Sangre	1	0.3
<i>Staphylococcus cohnii</i> subespecie <i>cohnii</i>	Sangre	1	0.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Catéter	1	0.3

<i>Staphylococcus maltophilia</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Staphylococcus salivarius</i>	Sangre	1	0.3
<i>Staphylococcus sanguinis</i>	Sangre	1	0.3
<i>Staphylococcus sciuri</i>	Orina	1	0.3
<i>Staphylococcus simulans</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Staphylococcus spp.</i>	Sangre	1	0.3
<i>Streptococcus oralis</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Streptococcus parasanguis</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Streptococcus uberis</i>	Líquido peritoneal	1	0.3

Tabla 6. Agentes aislados por género y sitio de aislamiento.

Microorganismo	Sitio de aislamiento	Número de aislamientos	Porcentaje
<i>Staphylococcus</i>	Aspirado bronquial (11), ganglio (2), absceso (7), sangre (20), secreción de oído (2), secreción de herida (3), catéter (3), fístula perianal (1), orina (1)	50	18.8
<i>Candida</i>	Aspirado bronquial (4), orina (9), líquido cefalorraquídeo (3), cavidad oral (2), sangre (3), no especificado (2), secreción (1), sistema de derivación ventrículo peritoneal (1)	25	9.4
<i>Pseudomonas</i>	Aspirado bronquial (10), ganglio abscedado (2), sangre (3), expectoración (2), líquido peritoneal (1), orina (1), secreción de herida (1)	20	7.5
<i>Salmonella</i>	Heces (9), médula ósea (3), sangre (8)	20	7.5
<i>Streptococcus</i>	Sangre (3), aspirado nasofaríngeo (2), aspirado bronquial (13), líquido peritoneal (1)	19	7.1
<i>Aspergillus</i>	Sangre (4), aspirado bronquial (6), biopsia pulmonar (2), absceso (2), líquido pericárdico (1), líquido pleural (1), secreción de herida (1)	17	6.4

<i>Klebsiella</i>	Heces (2), orina (2), sangre (1), aspirado bronquial (3), expectoración (1), fistula perianal (1), líquido cefalorraquídeo (1), absceso (1), úlcera cutánea (1), secreción (1)	14	5.2
Levaduras	Aspirado bronquial (6), orina (5), expectoración (1), sangre (1), líquido peritoneal (1)	14	5.2
<i>Burkholderia</i>	Aspirado bronquial (2), sangre (6), líquido pleural (1), biopsia pulmonar (1)	10	3.7
<i>Enterococcus</i>	Aspirado bronquial (4), sangre (3), líquido cefalorraquídeo (1), secreción (1), fistula perianal (1)	10	3.7
<i>Escherichia</i>	Orina (7), catéter (1), absceso hepático (1), heces (1)	10	3.7
<i>Penicillium</i>	Aspirado bronquial (7), expectoración (1)	8	3
<i>Serratia</i>	Aspirado bronquial (2), sangre (2), absceso (2), fistula perianal (1)	7	2.6
<i>Acinetobacter</i>	Aspirado bronquial (3), secreción herida (1), sangre (1), piel (1)	6	2.2
<i>Mycobacterium</i>	Líquido pleural (1), expectoración (2), orina (1), ganglio (2)	6	2.2
<i>Citrobacter</i>	Sangre (2), aspirado bronquial (2)	4	1.5
<i>Enterobacter</i>	Aspirado bronquial (2), secreción de oído (1)	3	1.1
Bacilo ácido alcohol resistente	Ganglio (2)	2	0.7
<i>Blastocystis</i>	Heces (2)	2	0.7
<i>Entamoeba</i>	Líquido Pleural (1), heces (1)	2	0.7
<i>Enterovirus</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Rhinovirus</i>	Aspirado bronquial (2)	2	0.7
<i>Stenotrophomonas</i>	Aspirado bronquial (1), absceso (1)	2	0.7
<i>Campylobacter</i>	Heces	1	0.3
Citomegalovirus	Sangre	1	0.3
<i>Cladosporium</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Endolimax</i>	Heces	1	0.3
<i>Giardia</i>	Heces	1	0.3
Influenza A	Aspirado bronquial	1	0.3
Influenza B	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Moraxella</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Pneumocystis</i>	Aspirado bronquial	1	0.3
<i>Propionibacterium</i>	Sangre	1	0.3



**Tabla 7.** Localización anatómica de granulomas en 33 pacientes.

Localización	Número de pacientes	Porcentaje
Pulmonar	17	35.4
Ganglionar	9	18.7
Piel	7	14.5
Intestinal	3	6.2
Hígado	2	4.1
Bazo	1	2
Bronquial	1	2
Encías	1	2
Músculo	1	2
Nasal	1	2
Peribucal	1	2
Perinasal	1	2
Peritoneo	1	2
Sistema nervioso central	1	2
Vesícula	1	2
Estómago	1	2

**Tabla 8.** Descripción de secuelas pulmonares en 23 pacientes.

Paciente	Método de detección	Hallazgo
1	Procedimiento quirúrgico	Lobectomía superior derecha
2	Tomografía computarizada	Patrón nodular que afecta ambos pulmones con nódulos entre 2mm y 1cm; consolidación apical y parahiliar derecha
	Tomografía computarizada	Empeoramiento de lesiones previas y lesiones granulomatosas
3	Tomografía computarizada	Neumopatía intersticial
4	Tomografía computarizada	Fibrosis pulmonar; nódulos pulmonares
	Radiografía	Calcificación en los tejidos blandos de la región axilar derecha
5	Pruebas de función respiratoria	Patrón restrictivo sin respuesta a broncodilatador
	Tomografía computarizada	Múltiples bandas de fibrosis, zonas de atelectasia

6	Tomografía computarizada	Múltiples lesiones nodulares, de tamaños variables, de bordes irregulares y definidos; zona de fibrosis y atelectasia en lóbulo inferior izquierdo.
	Tomografía computarizada	Múltiples áreas de consolidación, posible hemorragia pulmonar, discreto derrame pleural derecho
7	Tomografía computarizada	Imágenes nodulares en lóbulo superior y medio derechos, infiltrado intersticial leve en lóbulo inferior izquierdo
	Tomografía computarizada	Nódulos pulmonares, bandas de atelectasia y fibrosis y una zona de consolidación segmentaria
	Tomografía computarizada	Fibrosis pulmonar bilateral
8	Procedimiento quirúrgico	Neumonectomía izquierda
9	Tomografía computarizada	Síndrome de lóbulo medio en donde predomina el engrosamiento peribronquial y las zonas de consolidación segmentaria y subsegmentaria
10	Procedimiento quirúrgico	Lobectomía apical derecha
	Tomografía computarizada	Múltiples bulas, nódulos, calcificaciones sobretodo en hemitórax izquierdo
11	Tomografía computarizada	Hallazgos compatibles con fibrosis pulmonar
	Procedimiento quirúrgico	Lobectomía en dos ocasiones
12	Tomografía computarizada	Lesiones nodulares diseminadas, engrosamiento intersticial, zonas de atelectasia
13	Tomografía computarizada	Imágenes de consolidación en lóbulos superior e inferior izquierdos, con imágenes hipértúcidas de destrucción pulmonar en ambos lóbulos
	Pruebas de función respiratoria	Restricción moderada con capacidad vital forzada de 62.6% con respuesta significativa a broncodilatador
14	Biopsia	Hemorragia intraalveolar con hemosiderosis pulmonar secundaria
	Tomografía computarizada	Patrón en mosaico de distribución difusa, engrosamiento peribronquial así como imágenes quísticas de distribución difusa, zonas pequeñas de atelectasia subsegmentaria
15	Tomografía computarizada	Conglomerados ganglionares a nivel mediastinal, cambios que sugieren la presencia de linfoproliferativo, parénquima pulmonar con cambios sugestivos por enfermedad por depósitos secundarios
16	No especificado	Granulomas
17	No especificado	Bronquiectasias
18	No especificado	Destrucción parenquimatosa importante, zonas de necrosis, infiltrados alveolares, cavernas, crecimientos ganglionares

19	Procedimiento quirúrgico	Lobectomía en dos ocasiones
	No especificado	Pleuritis crónica fibroadhesiva
20	No especificado	Neumonitis intersticial difusa
	Pruebas de función respiratoria	Patrón restrictivo
21	Procedimiento quirúrgico	Lobectomía en dos ocasiones por neumonía abscedadas
22	Procedimiento quirúrgico	Toracotomía exploradora con infiltrados en todo el lóbulo superior izquierdo, llingula y gran parte del inferior de aspecto moteado, escasa cantidad de natas fibrinopurulentas caseosas.
	Biopsia	Compatible con enfermedad granulomatosa crónica
23	No especificado	Bronquiectasias

Tabla 9. Sitios de drenaje quirúrgico en 28 pacientes.

Región	Número de pacientes	Porcentaje
Cuello	11	39.2
Pulmón	9	32.1
Hígado	6	21.4
Extremidades	5	17.8
Región perianal	4	14.2
Cavidad abdominal	4	14.2
Región submandibular	3	10.7
Pared torácica	3	10.7
Región paravertebral	1	3.5
Cadera	1	3.5

Tabla 10. Causas de muerte en 15 pacientes.

Número de paciente	Causas de muerte
1	Choque séptico
2	Choque séptico, aspergilosis
3	Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis pulmonar
4	Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis invasiva
5	Sepsis, aspergilosis pulmonar
6	Choque mixto refractario, sepsis, insuficiencia respiratoria, neumonía
7	Choque séptico, aspergilosis

8	Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis invasiva
9	Choque séptico, aspergilosis ósea vertebral
10	Choque séptico, hidrocefalia septada, ventriculitis por <i>Candida krusei</i>
11	Fibrilación ventricular, hemorragia pulmonar, aspergilosis pulmonar
12	Herniación cerebral por edema cerebral, síndrome hemofagocítico, choque séptico
13	Falla orgánica múltiple, sepsis pulmonar, sepsis abdominal
14	Choque séptico
15	Choque séptico, infarto cerebral

**Tabla 11.** Frecuencia de infecciones en pacientes con EGC en diferentes series internacionales (las cifras se representan en porcentajes).

Tipo de infección	Presente estudio (n=48)	Estados Unidos[8] (n=368)	Israel[7] (n= 38)	Brasil[49] (n= 18)	Reino Unido e Irlanda[43] (n=94)	Japón[37] (n=23)	Italia[18] (n=47)
Linfadenitis/adenitis supurativa	91.7	53	67	50	40.4	15.3	28
Neumonía	81.3	79	84*	83.3	52.1	39.9	42.5
Gastroenteritis	66.7	17	29	22.2	-	-	25
Fiebre sin foco	64.6	-	-	-	-	-	-
Sepsis	64.6	18	29	33.3	23.4	1.5	15
Infección de vías urinarias	54.2	10	24	-	-	5.4	15
Infección cutánea/subcutánea	45.8	52	42	50	-	-	4
Absceso pulmonar	29.2	-	84*	-	9.5	-	6
Sinusitis	29.2	-	-	-	-	-	6
Otitis media aguda	25	-	18	61.1	-	-	13
Absceso hepático	18.8	27	63	16.6	28.7	3.9	21
Absceso perianal	18.8	-	16	-	-	5.4	15
Osteomielitis	16.7	25	29	-	11.7	6.9	8.5

\* Se consideró en ese estudio neumonía y absceso pulmonar como la misma entidad