

11237  
53  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"**

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (EGC). EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO EN LOS ULTIMOS 25 AÑOS.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

**DRA. MARIA CONCEPCION GONZALEZ VALDEZ**



*Margarita Nava Frias:*

Asejores: Dra. Margarita Nava Frias

Dr. José Ignacio Santos



MEXICO, D. F.



FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

" MI MAYOR SATISFACCION SERA DAR A UNOS PADRES  
UN NIÑO SANO QUE ME ENTREGARON ENFERMO "

Dr Federico Gómez  
Abril de 1943

## INDICE

	Nº de hojas	
1. Introducción	1	- 4
2. Justificación	5	
3. Objetivos	6	
4. Material y Métodos	7	
5. Antecedentes		
Historia de la enfermedad	8	- 11
Epidemiología	12	
Genética	12	- 13
Fisopatología	14	- 15
Manifestaciones clínicas	16	- 18
Diagnóstico laboratorial	19	- 21
Clasificación	22	- 24
Tratamiento	25	- 29
Pronóstico	30	
6. Resultados	31	- 32
7. Discusión	33	- 34
8. Bibliografía	35	- 41
9. Anexos	42	- 52

## INTRODUCCION

Desde el nacimiento y en algunos casos in utero, el hombre es acechado por un sinúmero de agentes infecciosos ya sean virus, hongos, protozoarios, helmintos y/o bacterias para lo cual el individuo desarrolla una serie de mecanismos de defensa, estableciéndose un estado de inmunidad contra la infección.

Los mecanismos de defensa son de 2 tipos: específicos e inespecíficos, enfocandonos solo al último grupo el cual también es llamado mecanismo de resistencia natural o innata que consiste en la acción combinada de una serie de factores innatos del individuo cuya acción está dirigida a eliminar cualquier agente extraño, lo que hace de la resistencia natural un mecanismo importante de defensa del organismo.

Dentro de los mecanismos de defensa se encuentran :

1) Factores dependientes del individuo en la que se incluyen aspectos genéticos como son la raza y la especie, ya que la resistencia natural varía de especie a especie y aún dentro de las mismas razas, también influye la edad, así como el equilibrio hormonal debido a que una disfunción de estas induce a una alteración de la homeostasis que se traduce en alteraciones en la inmunidad.

2) Factores físicos como las barreras mecánicas o anatómicas siendo la piel la mayor línea de defensa contra microorganismos, también se encuentra en este rubro la acción de limpieza de los cilios, el reflejo tusígeno o de estornudo en el tracto respiratorio así como el arrastre mecánico producido por lágrimas, saliva y orina.

3) Factores biológicos con actividad antimicrobiana incluye la secreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas que impiden la supervivencia prolongada de microorganismos sobre la piel. Otro mecanismo de protección es la secreción de moco por parte de las membranas de revestimiento en el interior de algunos de los órganos teniendo como resultado un bloqueo en la adherencia de las bacterias a las células epiteliales. Otros líquidos corporales tienen acción microbicida como: el ácido del jugo gástrico, la proteína lisozima en lágrimas, leche, secreción nasal y saliva. Finalmente, también se menciona un antagonismo microbiano entre la flora normal bacteriana y la patógena, donde hay supresión del crecimiento bacteriano ya sea por competición de nutrientes esenciales o por producción de sustancias inhibitorias (1-4).

Cuando alguno de los mecanismos de defensa anteriormente mencionados se altera ya sea en su continuidad, en su función o en ambas situaciones, los microorganismos penetran al organismo desencadenando una respuesta de defensa inespecífica primero factores químicos solubles como son las enzimas bactericidas y segundo la fagocitosis la cual es asignada a 2 tipos de células según Metchnikoff micro y macrófagos (1,3,4).

Dentro del los microfagos se encuentran los leucocitos polimorfonucleares los cuales provienen de un precursor hematopoyético común. Tienen en su interior 3 tipos de gránulos:

- 1) Los gránulos primarios o azurófilos los cuales contienen varias proteínas entre ellas: a) La mieloperoxidasa, b) La lisozima (muramidasa) ambas con propiedades bactericidas; c) Una familia de proteínas catiónicas con actividad antibacteriana que participan en la mediación del aumento de la permeabilidad vascular y en la quimiotaxis de macrófagos, d) Otras proteínas son: la elastasa, catepsina G e hidrolasas ácidas.
- 2) Los gránulos secundarios o específicos contienen: a) lactoferrina (proteína férrica con actividad bactericida), b) lisozima y c) proteína fijadora de vitamina B12.
- 3) Los gránulos terciarios son semejantes a los lisosomas convencionales y contienen hidrolasas ácidas (1,3-5).

Dentro del segundo grupo de células fagocíticas estan los Macrófagos, los cuales son células que derivan de los promonocitos de la Médula Osea, diferenciándose en monocitos a nivel periférico y estableciéndose en los tejidos como macrófagos maduros, constituyendo el sistema fagocito-mononuclear como principal mecanismo de defensa del organismo.

Para que se lleve a cabo la fagocitosis se requiere que los neutrófilos y los macrófagos se adhieran a la superficie de los microorganismo a través de receptores inespecíficos. La unión se refuerza si el microorganismo ha sido opsonizado por el componente C3b del complemento y la presencia de inmunoglobulinas (IgG e IgM). Una vez que se lleva a cabo este reconocimiento se realiza el englobamiento o engullimiento mediante la activación del sistema contractil de actina-miosina extendiendo pseudópodos alrededor de la partícula formando una vacuola fagolisosomal y enseguida se efectúa la degradación o muerte de los microorganismos a través de 2 mecanismos ya sea oxígeno independiente y/u oxígeno dependiente (1,3,4).

El mecanismo microbicida oxígeno independiente de los polimorfonucleares y de los monocitos-macrófagos, reside en la actividad del contenido de sus gránulos primarios, como la lisozima la cual provoca daño en las paredes de las bacterias especialmente los cocos gram negativos ya que divide los enlaces beta 1-4 entre el N-acetil ácido murámico y N-acetilglucosamina en el peptidoglicano de la pared bacteriana; las proteínas catiónicas con peso molecular elevado presentes en las células polimorfonucleares y en algunos macrófagos son tóxicas en condiciones alcalinas ya que dañan a la capa lipídica externa de las bacterias gram negativas; la proteína neutral (catepsina G) provoca daño en la membrana bacteriana; la lactoferrina actúa quelando el hierro libre evitando su utilización

por las bacterias y por último el pH bajo a consecuencia del aumento en la producción del lactato o de la acción de la anhidrasa carbónica provocando disminución en el pH y por consiguiente la muerte bacteriana (2-5,7).

Mecanismo microbicida oxígeno dependiente: al momento de iniciarse la fagocitosis existe un incremento dramático de la actividad de la hexosa monofosfato generando la enzima NADPH-oxidasa, esta es utilizada para reducir el oxígeno molecular ligado a la membrana plasmática del citocromo b 245 causando consumo de oxígeno y como resultado el oxígeno es convertido a anión superóxido, peróxido de hidrógeno, singlete de oxígeno y radicales de hidroxilo teniendo todos una actividad microbicida potente, además la combinación de peróxido de hidrógeno, mieloperoxidasa e iones haluro generan oxidantes tóxicos adicionales como el hipoclorito capaz de matar tanto a bacterias como virus (2-4,6,7).

Cuando existe alguna alteración en los polimorfonucleares ya sea de tipo cuantitativa en la que existe un número insuficiente de estas células, ocasiona neutropenia como la neutropenia cíclica; si presenta afectación cualitativa, es decir trastorno en la función ya sea en la quimiotaxis, migración, adherencia, fagocitosis o en sus mecanismos de muerte intracelular, se manifestará determinada enfermedad. Como ejemplo de esta última afectación tenemos a la Enfermedad Granulomatosa Crónica siendo esta entidad el tema a revisar.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) constituye un grupo de alteraciones genéticas caracterizadas por presentar un defecto en el mecanismo microbicida oxígeno dependiente. Esta alteración es ocasionada por un defecto en cualquiera de los componentes de la enzima NADPH-oxidasa, necesaria para que se lleve a cabo el estallido respiratorio, en la cual se producen derivados tóxicos de oxígeno (peróxido de hidrógeno, singlete de oxígeno y radicales de hidroxilo). Las células de estos pacientes fagocitan normalmente sin embargo, dada la deficiencia en el citocromo b, sus mecanismos microbicidas oxígeno dependientes no son eficientes (6-10).

La principal forma de herencia es la ligada al cromosoma X hasta en un 75% de los casos, la cual resulta de mutaciones en el gen que codifica la subunidad glicoproteica gp91-phox del citocromo b 558, la cual es un componente de la oxidasa (6-8,10-12).

Existe una heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, las cuales varían desde infecciones superficiales hasta profundas, causadas principalmente por gérmenes que poseen la enzima catalasa denominados catalasa positivos. Esta enzima desdobra el peróxido de hidrógeno liberado durante la fagocitosis no produciendo los metabolitos tóxicos del oxígeno que son microbicidas, así como por gérmenes que no son fatales para el hospedero inmunocompetente (7-9). En algunos casos los microorganismos producen peróxido de hidrógeno por sí mismos y si no poseen la enzima catalasa (catalasa negativos),

como en el caso de *Streptococcus pneumoniae* se pueden auto destruir dentro de la vacuola fagocítica. Por ende los neumococos no representan un riesgo tan importante no obstante que el paciente con EGC no produzca suficiente peróxido de hidrógeno. Para confirmar el diagnóstico se debe demostrar la ausencia del metabolismo oxidativo a través de la prueba de Nitroazul de tetrazolio (NBT) (7-9,11).

Se han sugerido diversos tratamientos en el cual se incluyen las medidas paliativas y las curativas tales como el transplante de médula ósea, gamma interferón (6,7,12-14). Así mismo con el uso de antibióticos profilácticos como el trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX) que ha demostrado disminuir la frecuencia de infecciones bacterianas en estos pacientes con EGC (6,7,12-14).



## **JUSTIFICACION**

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) comprende un grupo de alteraciones genéticas a las cuales se le ha dado poca importancia debido a que su presentación es poco frecuente, sin embargo a pesar de conocer las bases moleculares, el cuadro clínico, así como el diagnóstico y su tratamiento, rara vez se considera su diagnóstico en pacientes que cursan con infecciones recurrentes piógenas a nivel de piel, aparato respiratorio y sistema linfóide, motivo por el cual considero necesaria la revisión de esta entidad nosológica, ya que de su diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo tanto de sus infecciones como de sus complicaciones dependerá no sólo la sobrevida sino también la calidad de vida en estos pacientes.

## **OBJETIVOS**

1. Revisar las características clínicas de los pacientes en los cuales se les diagnosticó Enfermedad Granulomatosa Crónica.
2. Identificar las condiciones clínicas asociadas en cada uno de los pacientes.
3. Tipo de infecciones más frecuentemente desarrolladas en cada uno de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica.
4. Microorganismos aislados en cada uno de los procesos infecciosos en estos pacientes.
5. Alteraciones laboratoriales identificadas en el momento del diagnóstico.
6. Pruebas de laboratorio empleadas para confirmar el diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica.
7. Valorar el tipo de tratamiento recibido así como la profilaxis administrada.
8. Revisar la evolución y desenlace de cada uno de los pacientes.
9. Identificar los factores asociados de mal pronóstico en este tipo de pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es una revisión retrospectiva, transversal descriptiva y observacional de pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica ( EGC ).

La información se obtuvo del Archivo Clínico y de la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México "Dr Federico Gómez", durante el período comprendido de 1970 a 1995. Para su realización se revisaron 25 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico probable de EGC de los cuales sólo en 3 se confirmó esta enfermedad.

Las variables que se analizaron fueron:

- Edad
- Sexo
- Antecedentes heredofamiliares
- Antecedentes personales patológicos
- Cuadro clínico inicial de cada paciente
- Número de hospitalizaciones y duración
- Número y tipo de eventos infecciosos por paciente
- Patógenos identificados
- Estudios confirmatorios del diagnóstico de EGC
- Tratamiento administrado
- Factores pronósticos
- Desenlace

## HISTORIA DE LA ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA

La primera descripción de esta enfermedad fué realizada por el Dr. Janeway y cols en 1954, al identificar 5 casos de niños que presentaban hipergammaglobulinemia e infecciones severas recurrentes por *Staphylococcus*, *Proteus* y *Pseudomonas*, no logrando identificar la base inmunológica para la susceptibilidad incrementada a infecciones severas (15).

Posteriormente en Minnesota, el Dr Robert Good y cols estudiaron a 4 pacientes del sexo masculino que tenían hepatoesplenomegalia, linfadenitis supurativa, lesiones piógenas de piel, afectación pulmonar severa e hipergammaglobulinemia, a los cuales se les determinó la actividad de anticuerpos específicos en su suero y el incremento en la concentración de gammaglobulina, las cuales guardaban relación con el proceso infeccioso severo que cursaban, concluyen que los anticuerpos de estos pacientes son cualitativamente normales aunque cuantitativamente elevados; se sospechó de una anomalía en los polimorfonucleares sin embargo los estudios realizados demostraron una quimiotaxis y fagocitosis normal. La severidad y progresión natural de estos procesos infecciosos se creyó fueran consecuencia de una " enfermedad generalizada del sistema reticuloendotelial" (6,15).

Los casos anteriormente referidos fueron reportados por Bridges y cols en 1959 y le llamaron a este síndrome ENFERMEDAD GRANULOMATOSA FATAL DE LA NIÑEZ ya que a pesar del tratamiento temprano fallecían rápidamente y además por la presencia de granulomas característicos de las infecciones crónicas en los tejidos infectados (6,15).

En 1963 Hirsch y Strauss modificaron un ensayo de fagocitosis desarrollado en 1946 por Maloe, para estudiar las opsoninas séricas, esta prueba permitió separar cuantitativamente la viabilidad bacteriana extracelular y la intracelular, este método fué esencial para el descubrimiento de la muerte bacteriana intracelular anormal en los neutrófilos de pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (15). En 1965 el Dr McKneally siendo residente de cirugía general, hospitalizó a un niño con abscesos pulmonares severos (siendo éste hermano de uno de los casos descritos por Bridges) sugirió que la severidad de la infección pudiera estar relacionada con una anomalía en la respuesta inmunológica del huésped, para lo cual realizó un estudio junto con el Dr Quie para evaluar la capacidad fagocítica de las células polimorfonucleares en estos pacientes y sus progenitores. Utilizaron una cepa de *S. aureus* 502A sensible a la penicilina; observaron que los neutrófilos normales mataron el 99% de los *S. aureus* en los primeros 30 minutos. En contraste, en los pacientes con EGC más del 90% de las bacterias permanecieron viables intracelularmente, es decir sólo la fagocitosis fué normal en los neutrófilos de pacientes con EGC; sin embargo en estos últimos la muerte bacteriana intracelular fué anormal. Asimismo, se demostró que

la madre de los pacientes con EGC presentaban tasas intermedias de muerte bacteriana intracelular entre su hijo y los individuos normales (15).

Holmes en la Universidad de Minnesota utilizó diferentes ensayos para determinar la sobrevida bacteriana intracelular en leucocitos polimorfonucleares del paciente anteriormente mencionado, para lo cual adicionó penicilina y estreptomocina a la mezcla de bacteria fagocitada, reportando sólo una mayor sobrevida intracelularmente del *S. aureus* extracelularmente (15).

En 1966 en la Universidad de Minnesota, Holmes y Quie estudiaron otros pacientes con abscesos severos e hipergammaglobulinemia, también describieron alteración en la muerte bacteriana en los neutrófilos de pacientes con un síndrome que posteriormente llamaron Enfermedad Granulomatosa Crónica. Un año después, Holmes demostró que los neutrófilos de los pacientes con EGC no responden a la fagocitosis con un estallido respiratorio adecuado, no hay estimulación de la vía metabólica de hexosa monofosfato y no se produce el peróxido de hidrógeno; estas observaciones las realizaron en pacientes con EGC cuyos neutrófilos no matan las bacterias intracelularmente por lo tanto establecieron una asociación entre una respuesta metabólica durante la fagocitosis y la función microbicida de las células fagocíticas (15,16).

En 1967 Johnston y McMurry reportaron 5 pacientes y revisaron 23 casos publicados previamente con infecciones supurativas recurrentes, hepatoesplenomegalia e hipergammaglobulinemia, también incluyeron en este estudio 2 casos descritos por Landing y Shirkey en 1957 como un síndrome de infección recurrente e infiltración a vísceras por pigmento en histiocitos lipídicos, así como los 13 pacientes con granulomatosis progresiva séptica reportada en 1956 por Carson, concluyeron que todos los pacientes pertenecían al sexo masculino y que alrededor de un 70% tenían un hermano o hermanos con hallazgos clínicos similares a los pacientes, por lo que sugirieron una transmisión genética ligada al cromosoma X por lo que propusieron que el síndrome debería llamarse GRANULOMATOSIS FAMILIAR CRONICA (17)

En éste mismo año, hubo un avance importante realizado por Baehner y Nathan, los cuales publicaron la prueba de reducción de Nitroazul de Tetrazolio (NBT) en pacientes con EGC, la cual se basa en una reducción del colorante produciendo un compuesto insoluble llamado azul de formazan cuando los neutrófilos normales son estimulados, no reduciéndose en neutrófilos de los pacientes con EGC, por lo cual rápidamente se estableció como diagnóstica de esta enfermedad (15,18).

Kaplan en 1968 investigó la actividad bactericida de los neutrófilos de pacientes con EGC contra varias especies de *Streptococcus* utilizando el sistema fagocítico de Hirsch-Strauss, reportando una capacidad bactericida eficiente para el *Streptococcus*, pero deficiente para el *Staphylococcus*, enterobacterias y hongos. Las

especies de *Streptococcus* son catalasa negativa y el peróxido de hidrógeno derivado de la vacuola fagocítica contribuye a su muerte bacteriana, ellos concluyen que las bacterias no productoras de catalasa ( catalasa negativas ) no son patógenas para los pacientes con EGC (15).

En 1972, Allen redactó sus hallazgos sobre la Quimioluminiscencia, la cual describió cuando aún era estudiante de medicina, observó que al estimular los procesos fagocíticos en los neutrófilos humanos, estos producían sustancias reducidas que emitían energía en forma de luz la cual es detectada mediante la prueba de quimioluminiscencia que él describió, observó a su vez que los pacientes con EGC no presentaban dicha emisión de luz ante estímulos fagocíticos, por lo cual se ha considerado como una prueba de valor diagnóstica de dicha entidad, así como para identificar portadores familiares (19).

Segal publicó en 1978 la importancia de la actividad del citocromo b en los neutrófilos normales y su ausencia en neutrófilos de los pacientes con EGC con herencia ligada al cromosoma X, ya que estos pacientes tienen ausencia de la proteína 91 la cual es un componente del citocromo b (20). Este mismo autor reportó en 1983 que alrededor de un 60% de los pacientes tienen un defecto en la membrana del citocromo b, que involucra la glucoproteína gp91kD, pero hasta 1986 Ohno y cols refieren un pequeño número de pacientes con EGC con afectación en la proteína 22kD la cual es un componente del citocromo b 558 (21).

Gallin y cols en 1983 publicaron que la profilaxis regular con cotrimoxazole parece incrementar el intervalo entre las infecciones que ponen en peligro la vida, disminuyendo el número de eventos de 1 a 9 meses a 1 evento cada 4 años (23).

En 1984 Bromberg y Pick reportaron sus investigaciones sobre el sistema de generación de superóxido en células libres lo cual revolucionó el entendimiento sobre la generación de superóxido por los fagocitos para una mejor comprensión de esta enfermedad (24).

Lomax publicó un análisis de la EGC, revelando distintas formas de herencia (25). En 1988 Volpp y Nuno reportan 2 formas de EGC autosómica distintas a los componentes citosólicos (21).

Uno de los descubrimientos más importante que se han realizado en torno a ésta enfermedad, fué el efectuado por Nathan y Tsunawaki en 1986, al demostrar que el gamma interferón es importante para la activación de los macrófagos. Esta citocina fué utilizada clínicamente para incrementar la capacidad del monocito para generar radicales de oxígeno en el tratamiento de cáncer y lepra lepromatosa (14,21). Un año más tarde Ezekowitz observó durante un estudio in vitro, que al agregar gamma interferón a los granulocitos o monocitos de pacientes con EGC presentaban una corrección parcial en su defecto

del estallido respiratorio así como en los niveles bajos del citocromo b 558 (22).

En 1991 Smith y Curnette publicaron las bases moleculares para la EGC, refiriendo que la fosforilación, la reunión y asociación de factores citosólicos y de la membrana del citocromo b son necesarios para reducir la actividad de la NADPH oxidasa y producir el superóxido por parte de las células fagocíticas, siendo este último bactericida (8,14).

Sbarra y Karnovsky fueron los primeros que sugirieron la presencia de una enzima especial necesaria para la generación de oxidantes en las células fagocíticas con el fin de matar a los gérmenes fagocitados (26).

## EPIDEMIOLOGIA

La EGC es poco frecuente, refiriéndose una incidencia que varía de 1: 500 000 hasta 1: 1 000 000 (6,8,11,14), siendo el sexo masculino el más afectado en una proporción que varía de 3:1 a 6:1 (6,12,27), teniendo un patrón racial predominante en la raza caucásica (27).

Las primeras manifestaciones o el inicio de los síntomas aparecen en la mayoría de los casos durante el primer año de vida (8,12,27), sin embargo en otros estudios se menciona alrededor de un 79% después del segundo año de vida (27).

El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fatal se menciona que en los 60s era de 4-6 años y en los 80s disminuyó de 1-5 años gracias a los adelantos científicos que se han realizado en ésta patología (27).

La edad del diagnóstico es muy variable en la mayoría de los casos es antes del año de edad, sin embargo también se han reportado algunos casos en la etapa prenatal y neonatal (13,27,28).

## GENETICO

Su forma de heredarse es principalmente ligada al cromosoma X entre un 65 a 85%, enseguida se encuentra la autosómica recesiva en un 15 a 35% (6-11,13,29), aunque también se ha reportado una probable herencia autosómica dominante en menos de 1% (6,21,30).

En la forma ligada al cromosoma X, un gen que codifica para la proteína (gp 91-phox) de la subunidad beta, requerida para la presencia del citocromo b presente en la membrana plasmática de las células fagocíticas, no es expresado. Esta proteína es un componente del complejo citocromo b que requiere de una subunidad alfa para completar la expresión (8,12,31).

En la forma autosómica recesiva un número de genes que codifican para cofactores solubles esenciales para la expresión de la oxidasa no son expresados (12,31).

El gen de la forma ligada al cromosoma X fué mapeado inicialmente en la región Xp 22.3-Xpter, sin embargo en estudios posteriores donde se utilizaron las pruebas de clonación del DNA radiactivo complementario (DNAC) se reconoció el polimorfismo de los fragmentos largos de las diferentes regiones del brazo corto del cromosoma, localizándose el locus en la porción Xp 21.1 el cual se encuentra muy próximo al de otras enfermedades como es la Distrofia Muscular de Duchenne (8,12).



En la forma autosómica recesiva hay afectación en 3 regiones diferentes, dependiendo de la proteína implicada, es decir si se altera la región 7q 11.23 hay afección en la subunidad p47-phox; si el daño se localiza en la región 1q 25 se manifiesta con defecto en la subunidad p67-phox, por último si hay error en la región 16p 24 no se expresa la subunidad p22-phox y por lo tanto cualquier alteración en una de éstas proteínas va a traer como consecuencia defecto en la enzima NADPH oxidasa (8).

## FISIOPATOLOGIA

La Enfermedad Granulomatosa Crónica se caracteriza por tener un defecto en la muerte intracelular debido a una anomalía en la actividad metabólica oxidativa, es decir las células fagocitarias son incapaces de montar una cadena respiratoria durante la fagocitosis, lo que condiciona una alteración en la muerte de ciertas bacterias y hongos (6-8,11,26,31,32).

Esta incapacidad para montar la cadena respiratoria o estallido respiratorio como también se le conoce, es debido a un defecto en cualquiera de los componentes de la enzima responsable, la cual es una flavoenzima conocida como NADPH-oxidasa (6-8,26,31-33).

A través de múltiples estudios 4 de los 6 componentes de esta enzima han sido identificados, secuenciados, clonados y caracterizados (6-8,26,31,34).

La NADPH está integrada por compuestos citosólicos y de membrana, cuando las células están en reposo estos compuestos están divididos en partes iguales en el citoplasma y la membrana plasmática.

La membrana está constituida por el citocromo b 558 o 245 la cual es una proteína heterodímera compuesta por 2 subunidades una glucosilada con un peso molecular de 91kD (gp91-phox) localizada en la cadena pesada y un polipeptido de 22kD (p22-phox) localizada en la cadena ligera; y la tercera está representada por una flavoproteína (7-10,14,26,30,33,35,36).

Con respecto a los componentes citosólicos uno es una fosfoproteína llamada p47-phox, otro es un componente fijador de la NADPH posiblemente una segunda flavoproteína oxidasa y la tercera es una proteína enigmática denominada p67-phox (6,7,8,26,32).

La ausencia de alguna de estas proteínas mencionadas anteriormente se asocia al tipo de herencia en estos pacientes, es decir en la forma ligada al cromosoma X se encuentra alterada la gp91-phox y en la autosómica recibe el resto de las proteínas.

Cuando la célula es activada la subunidad 47kDa está parcialmente fosforilada, se transloca a la membrana y facilita la unión de otros componentes citosólicos dentro del complejo multimerico con subunidades del citocromo b, una vez que exista esta interacción entre los componentes citosólicos y de la membrana se inicia la activación de la enzima NADPH-oxidasa la cual cataliza la reducción de un electrón de oxígeno a O<sup>2-</sup> de la siguiente forma:



El defecto en cualquiera de estas cuatro proteínas resulta en una alteración de la enzima NADPH-oxidasa ocasionando anormalidad en la

actividad microbicida intracelular principalmente en el mecanismo oxígeno-dependiente, ya que al no transferir electrones de la NADPH al oxígeno molecular conlleva a una inhabilidad para generar radicales hidroxilos, oxígeno singlete y peróxido de hidrógeno, presentando por consiguiente defecto en su actividad microbicida siendo esta la característica en estos pacientes con EGC ya que todas las demás funciones de los polimorfonucleares son normales (7,8,10,14,26,33-35).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con EGC son muy variables, pero todos relacionados con infecciones persistentes de piel y tejidos blandos debido a la incapacidad microbicida de las células fagocíticas y la persistencia bacteriana o micótica intracelular. Se menciona que los 3 órganos más afectados son: piel, pulmón y sistema reticuloendotelial, en cualquier orden (7-9,12,27,37). En un estudio realizado en Londres, se revisó la evolución clínica de 28 pacientes con EGC durante un período de 32 años, reportan como manifestaciones clínicas primero la presencia de abscesos superficiales y linfadenitis, segundo linfadenopatía, tercero dermatitis, cuarto fiebre persistente y hasta el sexto lugar infecciones pulmonares (27).

Las características de estas infecciones es su forma de presentación de tipo insidiosa, recurrente, con procesos infecciosos frecuentes, en ocasiones casos poco frecuentes hasta cuadros clínicos severos, así como una respuesta lenta o refractaria a la terapéutica antibiótica (2,6-8).

La afectación en el sistema reticuloendotelial producen una serie de manifestaciones cardinales de esta enfermedad, presentando hepatomegalia y linfadenopatía hasta en un 75% de los casos (9,12,37). La linfadenopatía asociada con o sin linfadenitis, caracterizada esta última por una supuración crónica, se acompaña frecuentemente de formación de granulomas. Cabe mencionar que estos granulomas no están limitados a los nódulos linfáticos ya que pueden formarse en cualquier órgano o tejido infectado o ser secundario a una inflamación crónica. Los nódulos cervicales son los más comúnmente involucrados, en menor frecuencia se observan en región inguinal, mediastinal o sistémica (2,6,7,12,37).

Los abscesos hepáticos se presentan en alrededor del 29% y hasta en un 50% de los casos, siendo característico un proceso indolente, con pocos signos y síntomas (2,6,8,37).

La hepatoesplenomegalia frecuentemente es vista en pacientes con EGC, la cual puede ser resultado de estas infecciones, pero más probablemente como resultado de infección crónica en varios sitios con hiperplasia linfoide sistémica (2,6-8,12).

La afectación dermatológica se presenta en el 80% de los casos, teniendo manifestaciones variables que van desde eczantema, pioderma, forúnculos, abscesos cutáneos o subcutáneos, hasta lesiones granulomatosas en cara, semejantes al lupus discoide, y en piernas, semejantes al eritema indurado (2,6,7,38). Además se han reportado infecciones raras por hongos dermateáceos saprófitos como la *Exophiala dermatitidis* que provoca inicialmente infecciones subcutáneas pero puede ser invasiva siendo esta fatal (39).

Las infecciones graves a nivel pulmonar afectan alrededor de un 80% de los niños con esta enfermedad, esto varía de una serie a otra (6-8,27,37), la alteración más frecuente es la neumonía la cual puede ser de etiología variable hasta por gérmenes poco frecuentes como el que se refiere en un adolescente con neumonía por fiebre Q causada por *Coxiella burnetii* (37), se menciona que un 20% de los pacientes con neumonía progresan a empiema o absceso pulmonar (2,6,12).

La alteración a nivel óseo no es rara, se menciona que ocurre hasta en un tercio de los pacientes con esta enfermedad, manifestándose principalmente como osteomielitis e involucra los huesos pequeños de manos y pies todo lo contrario a niños normales en quienes involucra la zona metafisiaria de los huesos largos; característico en estos pacientes es la ausencia de dolor, fiebre e inflamación local, la afectación de múltiples sitios, así como el desarrollo de nuevas áreas de infección durante el tratamiento con el antibiótico apropiado (2,6,12,27,37). Cuando se involucran las vértebras, cráneo y costillas la afectación se relaciona con neumonitis micótica, radiológicamente se observa destrucción extensa hasta aspecto normal con esclerosis mínima, en forma crónica predomina el aumento del espesor pero con mínima destrucción ósea semejante a la osteomielitis tuberculosa (2,6,12). También se han reportado casos raros de EGC con manifestaciones de osteomielitis en maxilar inferior sin parestesias (Sx de Vincent) (40).

A nivel de mucosas se presenta como una estomatitis ulcerativa, rinitis persistente, gingivitis y conjuntivitis, esta última en un 16 a 25% de los casos, frecuentemente se encuentra vinculada a blefaritis (2,6,7,12,27).

Las alteraciones gastrointestinales se presentan en la mitad de los casos, va desde inflamación granulomatosa aguda o crónica, sintomatología obstructiva, malaabsorción, hemorragias y diarrea persistente la cual se ha relacionado con melena en un 25% (6,7,37).

Las obstrucciones se han descrito a nivel gástrico, esófago e intestinal manifestándose con fiebre persistente, diarrea, vómito y dolor abdominal y se presenta como resultado de un proceso granulomatoso crónico inflamatorio de la pared intestinal, los estudios baritados muestran mucosa irregular con zonas de estrechez (2,6,11,13). El mecanismo o mecanismos de producción de granulomas no es conocido, se creó que pudiera ser secundarios a procesos infecciosos repetitivos o crónicos, caracterizado por la presencia de células gigantes y células fagocíticas cargadas de material lipídico (6,7).

Puede haber sintomatología de colon con dolor abdominal crónico o recurrente, pérdida ponderal y diarrea, observándose en estudios con medio de contraste imagen de "empedrado" como se reporta en la enfermedad de Crohn (6,8,11,12).

La malaabsorción de vitamina B12 y esteatorrea se han reportado en relación con síntomas gastrointestinales (6,8).

Puede presentarse abscesos intraabdominales de localización diversa (6,11,12,27), pero se ha reportado a nivel de pared abdominal gérmenes poco frecuentes como el *Paecilomyces lilacinus* (39). Se describen calcificaciones intraabdominales después de infecciones crónicas en hígado, bazo o nódulos linfáticos (6).

Se ha mencionado la ascitis como una manifestación inusual en estos pacientes con granulomatosis hepática, se publicaron 2 casos de EGC en los que la ascitis no fué debido a la fibrosis hepática sino como consecuencia de peritonitis bacteriana primaria (42).

También el tracto urinario puede ser afectado por lesiones granulomatosas obstructivas provocando hidronefrosis y cistitis entre otras (6,8,12,43). Además se ha reportado Glomerulitis con depósito de complejos inmunes en un paciente con abscesos hepáticos recurrentes (6). Las infecciones de las vías urinarias son relativamente frecuentes reportándose que solo un 6-8% de los casos afectados presentan infecciones urinarias recurrentes (2,6,8).

Otros hallazgos clínicos poco comunes son: la pericarditis aguda con o sin absceso miocárdico, pero sin endocarditis (2,8), cuadros diarreicos de larga evolución, meningitis, esofagitis, fiebre de origen obscuro, septicemia y micosis superficiales (8,9,11,12,27), botriomicosis pulmonar primaria con historia de neumonía cavitada en una adolescente (44), así como diseminaciones de gérmenes poco frecuentes como el *Mycobacterium flavescens* a tejidos blandos, articulación, hueso y pulmón en un diabético sin tener historia de infecciones recurrentes (45).

Se ha asociado a varias enfermedades inmunológicas, principalmente al lupus y a la artritis reumatoide juvenil (7,8,38,46).

La información más representativa de esta enfermedad proviene de un estudio multicéntrico, realizado en EEUU, Europa y Japón, en el que se reportan 550 pacientes con EGC. Las condiciones clínicas asociadas a esta enfermedad incluyeron:

Bajo peso, talla baja, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, anemia de enfermedad crónica (hipocrómica-microcítica o normocrómica-normocítica), diarrea crónica entre otras (8).

En base a lo anterior se concluye que cuando las infecciones son diseminadas y profundas, reflejan la incapacidad de células fagocíticas para matar las bacterias, persistiendo los microorganismos en los órganos del sistema reticuloendotelial (6,7).

## LABORATORIO

### HEMOGRAMA:

Los hallazgos laboratoriales que frecuentemente se encuentran en estos pacientes con EGC son aquellos cambios asociados con infecciones agudas como son leucocitosis, neutrofilia, bandemia, elevación de la velocidad de eritrosedimentación (VSG); también puede estar alterada la fórmula roja con la presencia de anemia de enfermedad crónica (microcítica-hipocrómica o normocítica-normocrómica) hasta en un 38% de los casos (7,8,12).

### PERFIL INMUNOLOGICO:

#### DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS

La característica principal es la presencia de hipergammaglobulinemia a expensas de la IgG, reportándose en una minoría de casos cifras normales de inmunoglobulinas séricas (6-8,12,13).

#### SUBPOBLACION DE LINFOCITOS

Al evaluar la subpoblación de linfocitos en pacientes con EGC mediante citometría de flujo, se han reportado poblaciones celulares disminuidas de CD4+CD29+ (células T de memoria) y las CD8+CD11b+(células T supresoras) en los primeros 6 meses de vida, los cuales incrementan después esta edad (10,47).

#### DETECCION Y CUANTIFICACION DE FACTORES CITOSOLICOS DE LA ACTIVACION DE LA NADPH-oxidasa EN NEUTROFILOS

La deficiencia o ausencia de una de las proteínas citosólicas p67 o p47, principalmente en esta última, las cuales se asocian con un defecto en la activación de la enzima NADPH-oxidasa necesaria para que se lleve a cabo el estallido respiratorio. La deficiencia de estas proteínas se observa en la forma recesiva de la enfermedad. Esta deficiencia puede ser detectada y cuantificada a través de la técnica de ELISA utilizando anticuerpos policlonales y por ensayo enzimático (7,8,10,29,32,48).

#### DETERMINACION DEL CITOCROMO b 245

El citocromo b 558 (o 245) se encuentra ausente en pacientes con EGC ligada al cromosoma X, la cual puede detectarse por espectrofotómetro o ELISA utilizando anticuerpos contra la cadena alfa y beta, o la detección de sus subunidades por Western blot o Northern blot (subunidades 91K y 22K). Los defectos en cualquiera de estas cadenas provocan una falla de expresión en las proteínas de membrana p91 y p22 (7,8,30,32).

#### EVALUACION DE LA FUNCION DE LOS FAGOCITOS

##### PRUEBA DE NITROAZUL DE TETRAZOLIO

Los fagocitos normales (neutrófilos, monocitos y macrófagos) reducen el nitroazul de tetrazolio (NBT) a un producto insoluble de color azul oscuro llamado formazán, que se detecta como un precipitado dentro de las células. Esta prueba puede realizarse en 2 formas ya sea

utilizando estímulo soluble: acetato de phorbol-12-miristato (PMA) o un estímulo particulado opsonizado (zymosan opsonizado). Los fagocitos de pacientes con EGC no reducen el colorante. Esta prueba se reporta como NBT positiva en neutrófilos normales, negativa en enfermos y disminuida en portadores de esta entidad (6,7-9,18,49-51).

#### QUIMIOLUMINISCENCIA

Es una reacción bioquímica, que cuantifica el metabolismo oxidativo en las células fagocíticas a través de la amplificación del reactivo (luminol) con especies reactivas como son anión superóxido, radical hidroxilo, singlete de oxígeno así como peróxido de hidrógeno. La lectura de la quimioluminiscencia se reporta en diferentes formas como puede ser corriente eléctrica (milivolts) o por medio de un contador beta (cuentas por minuto) (7,11,49).

#### GENERACION DE PEROXIDO DE HIDROGENO

Es medida por ensayo fluorométrico directo con ácido homovanílico (7,42).

#### OTROS PROCEDIMIENTOS:

##### REACCION EN CADENA CON POLIMERASA (PCR)

Es un método de diagnóstico de la biología molecular, que consiste en la amplificación de una sola molécula de DNA. Rutinariamente son extraídos de mezclas complejas de secuencias genómicas que se visualizan como diferentes bandas sobre el gel de agarosa.

Esta prueba se realizó en esta enfermedad por primera vez en 1992, en una mujer embarazada que tenía un defecto genético localizado en el cromosoma X, se procedió a tomar una biopsia de la velloidad coriónica para amplificación del gen que codifica para la glicoproteína gp-91, con la cual se corroboró que el feto masculino tenía la misma mutación que su progenitora, confirmandose posteriormente en la etapa neonatal el diagnóstico de EGC con los métodos convencionales (28).

#### HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Se observa una inflamación aguda y crónica en los tejidos afectados. Siendo lo característico la presencia de lesiones granulomatosas (de ahí el nombre de la enfermedad) las cuales pueden observarse en cualquier órgano afectado. Se han descrito 2 tipos de granulomas, en la gran mayoría se observan linfocitos, macrófagos y ocasionalmente células gigantes multinucleadas; en el segundo tipo de granulomas es característico la presencia de numerosas células gigantes multinucleadas con hifas ya que se relacionan con infecciones micóticas, ambos tipos de granulomas pueden tener un centro caseoso (5-8).

#### MICROBIOLOGÍA

Los pacientes con EGC son susceptibles a un amplio espectro de patógenos habituales y gérmenes oportunistas, identificándose no sólo bacterias, sino también hongos y parásitos (2,6-8,12,52).



Las bacterias identificadas principalmente son catalasa positivas, ya que este tipo de microorganismos contienen la enzima catalasa, la cual desdobra el peróxido de hidrógeno que se genera durante la fagocitosis bloqueando la liberación de metabolitos tóxicos del oxígeno y como consecuencia su muerte intracelular (6-8,52)

Dentro de las bacterias catalasa positivas se reportan a el *Staphylococcus aureus* en un 30 hasta el 56% implicado en infecciones de tejidos blandos, osteomielitis hasta septicemias, así como bacilos entéricos entre ellos incluyen *Serratia marcescens*, *Salmonella* sp, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp y *Enterobacter* sp. contribuyendo con un 30% de las infecciones (6-8,52).

En infecciones letales el *Staphylococcus aureus* se ha implicado hasta en un 9%, mientras que un 80% se aíslan bacilos gram negativos (52). La *Pseudomonas cepacia* ha incrementado su frecuencia como un patógeno letal (8).

Las infecciones micóticas se presentan alrededor de un 20%, siendo el patógeno más común *Aspergillus fumigatus*, seguido por *Cándida albicans* y *Torulopsis glabrata*, implicados en el desarrollo de neumonías o enfermedad diseminada (2,6,7,8,52), la *Exophiala dermatitidis* se ha reportado en un caso con afectación diseminada a tejido blando, hueso y sistema nervioso central (53).

Otros microorganismos rara vez identificados son el *Pneumocystis carinii* como causa de neumonía (6,7); *Nocardia* sp en algunos casos de osteomielitis y en nocardiosis (2,6,7,52); *Mycobacterium flavescens* en un paciente masculino con afectación diseminada (45); *Paecilomyces lilacinus* en un niño con abscesos abdominales (39); *Coxiella burnetii* en neumonía (54).

## CLASIFICACION

La EGC se ha clasificado en base a:

- 1) La afectación de cualquiera de los componentes de la enzima NADPH oxidasa.
- 2) Los niveles del citocromo b.
- 3) Alteración en la reducción de la prueba de Nitroazul de tetrazolio (NBT).
- 4) Defecto en el sistema de células libres.
- 5) Patrón de herencia (7,8,30,37).

Existen 2 grandes estudios uno de la clínica de Scripps (comunicación personal) y otro de 57 familias Europeas (8) en los cuales se analizaron a 65 y 56 pacientes respectivamente con un total de 121 pacientes con ésta enfermedad, que fueron clasificados de acuerdo a la forma de herencia y la subdividieron a cada una de éstas dependiendo del componente afectado, como se muestra a continuación:

I) Enfermedad ligada al cromosoma X, que a su vez se subdivide en 3 subtipos:

a) Subtipo X91<sup>o</sup>: Este subtipo es la forma más frecuente de la EGC alrededor de un 56%, el componente afectado es la glicoproteína gp91-phox donde <sup>o</sup> significa que los niveles de la proteína alterada no son detectables por el método de inmunoblot y a nivel de polimorfonucleares no reducen el NBT, no producen O<sub>2</sub> por la vía de pentosas y el defecto en el sistema de células libres se encuentra a nivel de membrana de la enzima oxidasa por eso no se detectan niveles de citocromo b (8).

b) Subtipo X91<sup>-</sup>: Tiene como características principales la afectación de la glicoproteína gp91-phox, los niveles de la proteína alterada se encuentran disminuidas en forma proporcional a los niveles del citocromo b, se observa que algunos polimorfonucleares reducen el NBT. La forma de herencia y el defecto en el sistema de células libres es igual a la descrita previamente (8).

c) Subtipo X91<sup>+</sup>: Solo se han identificado algunos casos; el defecto es en la glicoproteína gp91-phox, con niveles normales pero no funcionantes del citocromo b; los polimorfonucleares no reducen el NBT ni producen O<sub>2</sub> (8).

II) La Autosómica recesiva, la cual se subdivide en:

a) Subtipo A22<sup>o</sup>: La proteína afectada es la p-22-phox; los niveles de la proteína no se detectan; los polimorfonucleares no reducen el NBT; no produce O<sub>2</sub>; no se detectan niveles de citocromo b y el defecto se encuentra a nivel de la membrana de la oxidasa (8).

b) Subtipo A22<sup>-</sup>: La proteína alterada es la p-22-phox, los niveles de la proteína afectada se encuentra disminuidas, los

polimorfonucleares no reducen el NBT; no produce O<sub>2</sub>, pero se detecta el 100% del citocromo b solo que este no es funcional; su defecto se encuentra a nivel de la membrana (8).

c) Subtipo A47° : Esta es la segunda forma más frecuente de alteración en la EGC, alrededor de un 23%; se caracteriza por tener defecto en la proteína p47-phox, en el cual la proteína afectada no es posible detectarla; los polimorfonucleares no reducen el NBT, tienen baja producción de O<sub>2</sub> y los niveles de citocromo b son normales. Su defecto es a nivel del citoplasma (8).

d) Subtipo A67° : Presenta lesión en la proteína p67-phox, no se detectan niveles de la proteína alterada, los polimorfonucleares no reducen el NBT, tiene una producción baja de O<sub>2</sub> y los niveles de citocromo b son normales; su defecto es a nivel del citoplasma (8).

Otra clasificación de la EGC fué propuesta por el grupo de Amsterdam, solo toma en cuenta los niveles del citocromo b así como la forma de herencia, describiendo solo 3 grupos siendo la más frecuente la ligada al cromosoma X con citocromo b negativo, en segundo lugar la autosómica recesiva con citocromo b positivo y por último la autosómica recesiva con citocromo b no detectable (30).

Una clasificación de la EGC la cual es más completa (9) se reportan 4 tipos diferentes, a saber:

#### TIPO I

Esta es la forma clásica de la enfermedad, se presenta en las 2/3 partes de todos los casos, su forma de herencia es ligada al cromosoma X, el defecto de la NADPH oxidasa se encuentra a nivel de la membrana plasmática, lo que implica una mutación en el gen codificado en la subunidad larga del citocromo b (91 k).

En muchos de los casos el defecto genético está asociado con una deficiencia en la transcripción del RNAM para la subunidad de 91kd, por lo tanto el citocromo b no es detectable y no es medible la actividad del estallido respiratorio ante cualquier estímulo, es decir no hay producción de O<sub>2</sub> y los PMNs no reducen el NBT.

A su vez éste grupo se subdivide en:

#### Tipo I-A:

Esta forma es muy parecida a la descrita anteriormente, excepto que la oxidasa no está desprovista de actividad, ya que genera O<sub>2</sub> alrededor de un 70%, los PMNs reducen el NBT en un 90% aproximadamente y el citocromo b no es detectable.

#### TIPO II:

Se presenta en un 30% de los casos, su forma de herencia es autosómica recesiva, presenta una deficiencia severa en el factor citoplasmico que se requiere para la activación de la enzima NADPH oxidasa, por lo tanto la actividad de esta enzima no es medible, no produce O<sub>2</sub> sin embargo algunos pueden tener neutrófilos que generan

tasas bajas de O<sub>2</sub> las cuales son cuantificables, no reducen el NBT, el citocromo b es normal, y clínicamente es menos severa que el tipo I.

Este grupo se subdivide en:

**Tipo II-A:**

Las características principales son similares a la anteriormente referida sólo que el déficit en la actividad del factor citoplasmático no es tan severa, en un 6% aproximadamente, por lo tanto tienen niveles bajos en la actividad de la NADPH oxidasa, genera O<sub>2</sub> en un porcentaje más alto y los PMNs reducen el NBT en un 85% .

**TIPO III:**

Su forma de herencia es autosómica recesiva, presenta alteración en la membrana plasmática, con nula actividad del citocromo b así como también en la producción de O<sub>2</sub> y una pobre reducción del NBT alrededor de un 4%.

**TIPO IV:**

Es extremadamente rara, su forma de herencia es ligada al cromosoma X, la lesión bioquímica no es conocida, pero se refiere que el factor citoplasmático es normal, pero cuantificada con la técnica de Western blot ambas unidades del citocromo b son normales en cantidad, sin embargo no hay generación de O<sub>2</sub> y los PMNs no reducen el NBT.

Dentro de éste grupo se subdivide en:

**Tipo IV-A:**

Es aún más rara su presentación, pero a diferencia de la anterior cursa con niveles bajos del citocromo b (8-50%), con tasas bajas de producción de O<sub>2</sub> y los PMNs reducen el NBT en un 80-100% (9).

Con este tipo de clasificaciones solo nos ayuda a conocer mejor las diferencias bioquímicas entre los diversos subtipos así como su forma de herencia.

## TRATAMIENTO

Indispensable en el tratamiento de estos pacientes es el diagnóstico temprano y manejo agresivo tanto de infecciones como de sus complicaciones.

El tratamiento incluye la terapia convencional y curativa, dentro del primer grupo consiste en proporcionar las medidas para el control de la infección, siendo las siguientes:

### 1) USO DE ANTIMICROBIANOS

Dependiendo del tipo de infecciones agudas que presente debe de utilizarse el antibiótico apropiado basados en estudios de susceptibilidad así como una vía de administración adecuada que generalmente es parenteral, pero en otras ocasiones es por vía oral; como el caso de un niño de 3 años con Aspergilosis pulmonar invasiva que no cedió con anfotericina liposomal, mejorando su condición clínica sólo con itraconazol suspensión (7,12,55,56).

En todo paciente que presente fiebre, sin foco evidente de infección debe de iniciarse manejo empírico con doble esquema antimicrobiano, en el cual se incluye una penicilina resistente a la penicilinasas junto con un aminoglucósido, si responde rápidamente se continuará con el mismo durante 2 o 3 semanas aún si se recupera el agente etiológico y es sensible a la terapéutica administrada.

Razones para el tratamiento prolongado son: 1) Los microorganismos son fagocitados pero no destruidos por los fagocitos, liberándose semanas o meses más tarde y 2) Recurrencia de la infección.

Antes de discontinuar el tratamiento deben realizarse ecosonogramas y rastreos gamagráficos en todos para documentar resolución o presencia aún de focos inflamatorios en otro nivel (6,7,14).

### 2) INTERVENCION QUIRURGICA

Incluye desde incisión y drenaje de abscesos de nódulos linfáticos y tejido subcutáneo, así como la realización de toracotomía hasta laparatomía exploradora en algunos casos (6,14,57)

### 3) CORTICOESTEROIDES

No se reportan muchos estudios sobre la efectividad de este medicamento, pero en algunos se mencionan que mejoran los problemas obstructivos causados por granulomas a nivel gastrointestinal como genitourinario. Se administra durante 2 semanas por vía oral adicionando un antibiótico como la clindamicina, observandose mejoría por lo cual se considera como una alternativa no quirúrgica en los pacientes con EGC (7,14,41,43,58).

### 4) TRANSFUSION DE GRANULOCITOS

Se han informado efectos benéficos en algunos pacientes con

infección micótica que se han transfundido granulocitos aunado a su terapia antimicótica reportándose mejoría clínica (2), sin embargo también se informan reacciones adversas con este tipo de combinaciones terepauticas (6,7,59).

Buescher y Gallin, revisaron la experiencia con la transfusión de leucocitos en pacientes con EGC del Instituto Nacional de la Salud encontrando un mayor beneficio en el control de la progresión de la enfermedad tanto en infecciones sin agente etiológico identificado como en las micóticas; estos mismos investigadores sugirieron que la administración de monocitos es mejor que la de granulocitos, ya que después de su transfusión son recuperados a las 48 horas no ocurriendo así con los granulocitos (59).

Sugieren las siguientes indicaciones para su transfusión:

- 1) Falla en la respuesta agresiva a la terapia médica y quirúrgica.
- 2) En infecciones rápidamente progresivas o aquellas que pongan en peligro la vida (6,14,59).

Para su transfusión debe tomarse en cuenta el evitar la radiación a los paquetes leucocitarios, ya que altera el metabolismo oxidativo de los fagocitos y se recomienda administrar en cada transfusión  $10^9$  a  $10^{10}$  de granulocitos (6,59).

#### 5) ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS

Recomiendan la administración prolongada de antibióticos profilácticos, sin embargo no se han realizado estudios controlados adecuados para ver el beneficio real de esta medida terapéutica.

Los antibióticos utilizados en la profilaxis incluyen aquellos que se concentran a nivel intracelular de las células fagocíticas como el trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX), clindamicina, rifampicina, penicilina penicilinas resistente (dicloxacilina o cloxacilina) sin embargo se ha preferido al TMP/SMX por 2 razones:

- 1) Mayor concentración intracelular, estudios in vitro muestran una concentración de 14 veces dentro de los PMN (2).
- 2) Mejor espectro antimicrobiano, para enterobacterias y *S.aureus* sin embargo se deja descubierta la cobertura contra infecciones micóticas las cuales son frecuentes en estos pacientes (6).

Se han publicado varios estudios sobre la importancia de la profilaxis antimicrobiana en pacientes con EGC, utilizando TMP/SMX observando un aumento en el intervalo libre de enfermedad siendo más corto el periodo en la forma ligada al cromosoma X que en la autosómica recesiva y varía de 12 hasta 40.4 meses comparado con 6.5 hasta 12 meses en quienes no recibieron profilaxis (2,14,37).

Estudios realizados con otras combinaciones de trimetoprim con sulfas de acción más prolongada como es la sulfametopirazina (TMP/SMP) se observó facilidad en su administración en una dosis única, además de

buena tolerancia y eficacia clínica ya que se reporta disminución considerable en la frecuencia de infecciones bacterianas, número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos (60).

La profilaxis antimicrobiana continua reduce la incidencia de infecciones, pero no las elimina, además pueden ocurrir superinfecciones por microorganismos resistentes (60).

Otro manejo en estos pacientes es la administración de Gamma interferón recombinante 1-b, el cual es un monómero de 139 aminoácidos, producto derivado del DNA recombinante, con actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa (21,61).

En un estudio multicéntrico, doble ciego, realizado por el grupo de estudio cooperativo internacional de la EGC en 13 instituciones con 128 pacientes, se administró placebo a la mitad de los casos y a la otra parte gamma interferón a una dosis de 50 microgramos/m<sup>2</sup> subcutáneamente 3 veces por semana por más de un año, observando en este último grupo disminución del número de infecciones severas de 22% vs 46% del grupo placebo, pero no hubo una correlación entre el beneficio clínico del interferón y el mejoramiento en la función fagocitaria en contraste con estudios previos en lo que se reporta un incremento en la producción de superóxido y en la expresión del gen del citocromo b después de la administración del medicamento, probablemente esto puede ser explicado por la heterogeneidad genética de la enfermedad (14).

De este grupo de estudio mencionado previamente se volvió a analizar el metabolismo oxidativo y no oxidativo en 16 pacientes, no se reportó diferencia en los 2 grupos de estudio, no incrementó la liberación de superóxido, el contenido del citocromo b558 y el contenido de las proteínas antimicrobianas no oxidativas (catepsina G, p29b, lactoferrina y azurocidina) (62).

En la mayor parte de los pacientes parece incrementar algunos aspectos del sistema inmune tal como la actividad microbicida oxígeno independiente sin afectar directamente la NADPH oxidasa (14) así como mejoría en la función de las células T y B. En la subpoblación linfocítica reveló disminución del CD2+ y CD11b+ en pacientes tratados activamente, mientras que otras subpoblaciones (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y Leu8+CD20+) no se alteraron (14,15,21).

In vitro e in vivo el gamma interferón incrementa la respuesta normal fagocítica, la producción de metabolitos de oxígeno tóxicos así como la actividad microbicida contra varios microorganismos como *Chlamydia psittaci*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes* (21).

La mejoría en los mecanismos de defensa con el gamma interferón no son claros, estudios de fagocitos in vitro e in vivo de pacientes con variantes raras de EGC indican que el gamma interferón puede incrementar los niveles de superóxido y mejorar la actividad

microbicida del *S. aureus* y *Aspergillus fumigatus* (21) .

El incremento en la actividad fagocítica no fué un hallazgo constante en todos los pacientes pero fué más frecuente en pacientes con enfermedad ligada al cromosoma X (21).

En 19 pacientes con EGC que se les administró gamma interferón recombinante durante 6 a 27 meses, no se detectó mejoría en la actividad de la NADPH oxidasa, en algunos apareció un pequeño número de monocitos en la circulación (1 a 20%) que fueron NBT positivos, la función de los monocitos necesita ser determinada sin embargo se sugiere una parcial corrección del estallido respiratorio en un pequeño número de monocitos (63).

Otros estudios realizados en individuos sanos y pacientes con EGC se demostró incremento en la producción de superóxido en los monocitos cultivados con gamma interferón, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina tanto 1-B como 3, comparados con monocitos sin exposición a estas citocinas no observándose este incremento, por lo que estos hallazgos indican que las citocinas modulan el defecto en el estallido respiratorio principalmente en las formas variantes de la EGC (60,64).

Las indicaciones de la administración de éste medicamento es muy amplia desde abscesos hepáticos, osteoarticulares, lesiones granulomatosas hasta procesos infecciosos diseminados (14,21,43,65-67).

Los efectos adversos de la administración de este medicamento son fiebre, escalofríos, cefalea, eritema en el sitio de aplicación (14,21).

Un manejo reciente en estos pacientes ha sido la terapia génica somática relacionada al sistema inmune. El DNA humano es introducido y expresado en las células progenitoras humanas hematopoyéticas primitivas que se cultivan por un período prolongado en la médula ósea. Inicialmente los protocolos fueron dirigidos para corregir los linfocitos T en sangre periférica pero actualmente se prefiere transferir DNA a la célula común de la médula ósea.

Esta terapia génica puede ser aplicada tanto a tumores como a inmunodeficiencias adquiridas y hereditarias como la EGC, en la cual los principales componentes de las proteínas del sistema oxidativo del estallido respiratorio han sido clonados y secuenciados, siendo esta una mejor alternativa para el manejo de de estos pacientes con EGC (2,68).



## TRATAMIENTO CURATIVO

El trasplante de médula ósea, puede llevar a mejorar la enfermedad, sin embargo hay una experiencia limitada en estos pacientes ya que los resultados no han sido favorables, se reportan rechazo a injerto, enfermedad fatal contra injerto y otras complicaciones infecciosas, sólo en un caso de 4 presentó mejoría durante 3 años, para evitar algunas de estas complicaciones se menciona que el injerto temprano condiciona que los defectos de los neutrófilos reviertan por completo y que no haya signos de enfermedad injerto contra hospedero (2,6,7,55).

En una revisión de 6 trasplantes realizados antes de 1992, muestra que la médula ósea anormal del hospedero debe ser reemplazada antes del trasplante para asegurar un 100% de estabilidad del injerto, para esto debe de administrarse dosis adecuada de busulfan (69).

## PRONOSTICO

La tasa de sobrevida en niños con EGC inicialmente era muy baja, sin embargo actualmente en estudios realizados en Paris y en Londres reportan una tasa de sobrevida del 50% a 70% a 10 años y 50% para más de 20 años (27,37).

El incremento en la tasa de sobrevida es porque las medidas terapéuticas son mejores, ya que desde el uso de medicamentos profilácticos y la administración de gamma interferón han mejorado sus condiciones generales.

Algunos factores que influyen en la sobrevida son:

- 1) Tipo de Herencia , la ligada al cromosoma X se asocia con una mayor morbi-mortalidad.
- 2) El sexo masculino cursa con un mayor número de eventos infecciosos llegando a ser fatales en la mayoría de ellos.
- 3) Inicio de la sintomatología antes del primer año de vida conlleva a una muerte tempranamente, ya que cursan con procesos infecciosos que ponen en peligro su vida.
- 4) Infecciones micóticas invasivas, principalmente por el *Aspergillus fumigatus* se asocia a mayor mortalidad.
- 5) Profilaxis antimicrobiana, la administración continua disminuye el número de infecciones que ponen en peligro la vida.

Todos estos factores mencionados previamente se han relacionado con una baja sobrevida en estos pacientes con EGC.

Debido a que tienen un mayor grado de morbilidad por infecciones recurrentes, el sitio más común de afectación es el pulmón, siendo la enfermedad pulmonar la primera causa de muerte en más del 50% de los casos (2,7,67), ocurriendo alrededor de un 75% en la primera década de la vida y los restantes en la siguientes década (27,37).

## RESULTADOS

De los 25 expedientes clínicos que se revisaron, sólo 3 correspondieron a la Enfermedad Granulomatosa Crónica, 2 mujeres y un varón (ver tabla 1).

La edad al momento del diagnóstico fué de 6, 9 y 28 meses, con un promedio de 14.3 meses (ver tabla 1).

Los eventos infecciosos al momento del diagnóstico en los 3 pacientes fué la afectación de piel con la presencia de abscesos, seguida por la candidiasis mucocutánea, infección de las vías respiratorias bajas y a nivel gastrointestinal la diarrea. En menor frecuencia se observó la linfadenitis, osteomielitis de huesos pequeños, meningitis, otitis media supurativa, celulitis y sepsis como se muestra en la tabla 2.

Las condiciones clínicas asociadas al momento de realizar el diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica fué principalmente la linfadenopatía y hepatomegalia en los 3 casos, seguida de esplenomegalia, peso bajo y talla baja como se muestra en la tabla 3.

Las alteraciones laboratoriales al momento del diagnóstico fueron anemia hipocrómica-microcítica, leucocitosis con neutrofilia e hipergammaglobulinemia; dos de los pacientes presentaron elevación de la velocidad de eritrosedimentación y sólo en uno se observó bandemia (ver tabla 4).

El diagnóstico confirmatorio se realizó con la prueba de Nitroazul de tetrazolio (NAT) efectuándose con y sin estímulo en comparación con un testigo sano, reportándose en forma cuantitativa en unidades de densidad óptica, observándose en 2 casos cifras por abajo del 50% en comparación con el testigo y en un paciente fué de cero (Ver tabla 5).

También se encontró alterada la prueba de producción de anión superóxido evaluada por quimioluminiscencia, siendo esta negativa ya que no hubo producción de éste anión, como se muestra en la tabla 5.

Se realizó estudio a nivel molecular en 2 pacientes, presentando un defecto en el citocromo b de la glicoproteína gp91 en el paciente masculino, en una de las pacientes femeninas la proteína alterada fué la p47 y en el primer caso no se realizó por perder su seguimiento (ver tabla 5).

En 2 pacientes se realizó estudio histopatológico de piel, reportando inflamación piógena, microabscesos, formación de granulomas y necrosis como se ilustra en la tabla 6.

El patógeno más frecuentemente aislado en dos pacientes fué el *Enterobacter aerógenes* con un total de 29 aislamientos por evento infeccioso, seguida por el *Staphylococcus coagulasa negativo* en 4

ocasiones y en dos el *Staphylococcus aureus*, como se muestra en la tabla 7.

Según el proceso infeccioso los microorganismos aislados fueron en abscesos de piel en primer lugar *Enterobacter aerógenes*, seguido por *Klebsiella ozaenae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus viridans*; en linfadenitis *Streptococcus viridans*; en otitis media supurativa el *Staphylococcus aureus*; neumonía complicada e infección de vías urinarias la *Escherichia coli* y el *Streptococcus pneumoniae* en faringitis (ver tabla 8).

Dentro de los eventos infecciosos desarrollados posteriores al diagnóstico predominó la afectación de piel con presencia de abscesos, seguida por eventos de sinusitis, linfadenitis y neumonías. Otros eventos infecciosos desarrollados en menor frecuencia por los pacientes fueron meningitis, osteoartritis, celulitis, candidiasis bucal, varicela e infección de vías urinarias entre otras (ver tabla 9).

El número de ingresos de cada uno de los pacientes fué un mínimo de 2 hasta 6 internamientos, con una estancia intrahospitalaria que varió de 8 a 102 días (ver tabla 10).

De los 3 pacientes sólo un paciente falleció. Este paciente tenía algunos factores considerados de mal pronóstico como 1) ser del sexo masculino, 2) tener un patrón de herencia ligado al cromosoma X y 3) inicio de signos y síntomas antes del año de edad. En ningún paciente se corroboró infección por *Aspergillus* el cual también considerado es de mal pronóstico ver tabla 11.

La evolución del paciente del sexo masculino fué tórpida, presentando procesos infecciosos recurrentes en piel de difícil control, llegando a desarrollar choque séptico siendo esta la causa de su muerte. El desenlace fué fatal para el paciente del sexo masculino, de las dos pacientes del sexo femenino en una se perdió el seguimiento y la otra está actualmente viva y bajo control médico (ver tabla 11).

## DISCUSION

Como se refiere en la literatura la frecuencia de la Enfermedad Granulomatosa Crónica es baja, en nuestro estudio solo encontramos 3 casos durante un período de 25 años, con una frecuencia de 0.017% en este lapso, probablemente sea debido a que no se considera su diagnóstico en pacientes con infecciones recurrentes piógenas a nivel de piel, aparato respiratorio y sistema linfoide.

No podemos comparar con lo reportado en la literatura debido a que sólo tuvimos 3 casos diagnosticados.

El inicio de las manifestaciones clínicas en dos de nuestros pacientes fué durante el primer año de vida, lo cual se considera como un factor mal pronóstico ya que entre más temprano inicie la sintomatología se tiene un período de supervivencia menor, como se observa en el paciente masculino que falleció. Apreciamos cuadros infecciosos severos de difícil control en éste debido tanto a su patrón de herencia, así como su sexo masculino y su inicio de su sintomatología antes del año de edad.

La mayoría de los pacientes con EGC presentaron afectación a nivel de piel y tejidos blandos ocupando los 3 principales sitios afectados junto con alteración pulmonar según la literatura, aunque en nuestros casos la diarrea ocupó el tercer lugar.

Dentro de los resultados laboratoriales encontramos en estos pacientes afectación en la fórmula roja con anemia hipocrómica-microcítica que es característica de enfermedades crónicas, así como datos inespecíficos de procesos infecciosos además de hipergamaglobulinemia.

Sólo en 2 pacientes se les realizó el estudio genético teniendo uno un patrón de herencia ligado al cromosoma X y otra paciente femenina la forma autosómica recesiva con alteración en la proteína p47 del citoplasma y en un paciente no se completó su estudio, pero por su sexo y su cuadro clínico podemos inferir que sea autosómica recesiva.

El microorganismo más frecuentemente aislado fué el *Enterobacter aerógenes*, el cual también ha sido reportado en la literatura ya que es catalasa positivo.

Dentro del tratamiento que recibieron estos pacientes fué antibióticos específicos para el proceso infeccioso que presentaban, así como manejo quirúrgico (drenaje de abscesos). No fué posible administrar Gamma interferón debido a la poca disponibilidad y su costo elevado, sin embargo se ha visto que ésta linfocina es uno de los tratamientos más efectivos utilizados últimamente en esta enfermedad, ya que disminuye la morbilidad y mortalidad por procesos infecciosos por que aumenta la capacidad microbicida en los

fagocitos. Ninguno de nuestros pacientes se les realizó transplante de Médula ósea como otro de los tratamientos efectivos.

Se administró profilaxis con TMP/SM a la mayoría de los casos, ya que se reporta un efecto beneficioso en estos pacientes al disminuir los procesos infecciosos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fulginiti AV. Respuesta inmunológica a la infección. En: Feigin RD y Cherry JD. Tratado de infecciones en pediatría. Interamericana McGraw-Hill. 1992;vol I:25-35.
- 2.- Tosi FM. Disorders of phagocyte function. In: Patrick CC. Infections in immunocompromised infants and children. Churchill livingstone. Seccion II:35-62.
- 3.- Roitt IM. The basis of immunology. In: Roitt IM. Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications. 1989:2-14.
- 4.- Capin R. Resistencia natural e inmunidad a las infecciones. En: Ortiz LO. Inmunología. Interamericana. 1987:7-13.
- 5.- Robins SL, Cotran RS. Patología estructural y funcional. Edit. Interamericana Méx,D.F. 1985:53-100.
- 6.- Anderson DC. Complicaciones infecciosas secundarias a disfunción celular fagocítica. En: Feigin RD y Cherry JD. Tratado de infecciones en pediatría. Interamericana Mc Graw-Hill. 1992;vol I:37-40.
- 7.- Tauber AI, Borregaard N, Simons E and Wright J. Chronic granulomatous disease: a syndrome of phagocyte oxidase deficiencies. Medicine 1983;62(5):286-309.
- 8.- Curnutte JT. Chronic Granulomatous Disease: The solving of a clinical riddle at the molecular level. Clin Immunol Immunopathol 1993;67(3):S2-S15.
- 9.- Curnutte JT. Classification of chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1988;2(2):241-252.
- 10.- Porter CD, Parker MH, Levinsky RJ, Collins MK, Kinnon C. X-linked chronic granulomatous disease: correction of NADPH oxidase defect by retrovirus mediated expression of gp91-phox. Blood 1993;82(7):2196-2209.
- 11.- Dinaver CM and Orkin HS. Chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1988;2(2):225-240.
- 12.- Forrest CB, Forehand JR, Axtell RA, Roberts RL and Johnston RB. Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1988;2(2):253-266.

- 13.- Gallin JI, Malech HL, et al. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* . 1991;324(8):509-516.
- 14.- Curnutte JT. Conventional versus interferon gamma therapy in chronic granulomatous disease. *J Infect Dis*. 1993;167:S8-S12.
- 15.- Quie PG. Chronic granulomatous disease of childhood: a saga of discovery and understanding. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(3):395-398.
- 16.- Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. *Lancet*. 1966;1:1225-1228.
- 17.- Johnston RB, McMurry JS. Chronic familial granulomatosis: a report of five cases and a review of the literature. *Am J Dis Child*. 1967;114:370-378.
- 18.- Segal AW. Nitroblue tetrazolium test. *Lancet*. 1974;2:1248-1252.
- 19.- Allen RC, Stjernholm RL, Steel RG. Evidence for the generation of an electronic excitation state(s) in human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bactericidal activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972;47:679-684.
- 20.- Segal AW, Jones OTG, Webster D, Allison AC. Absence of a newly described cytochrome b from neutrophils of patients with chronic granulomatous disease. *Lancet*. 1978;3:446-449.
- 21.- Todd PA, Goa KL. Interferon gamma I-b. A review of its pharmacology and therapeutic potential in chronic granulomatous disease. *Drugs*. 1992;43(1):111-122.
- 22.- Ezekowitz RAB, Orkin SH, Newburger PE. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-chronic granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1987;80:1009-10016.
- 23.- Gallin JI, Buescher ES, Selgimann BE and et al. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Int Med*. 1983;99:657-674.
- 24.- Nunoi H, Matsuda I. Molecular bases of chronic granulomatous disease analysis of the involvement of cytosol factors for NADPH oxidase. *Rinsho Byori*. 1992;40(4):380-384.



- 25.- Lomax KJ, Burch-Whitman C, Tiffany HC and et al. Analysis of chronic granulomatous disease kindreds reveals distinct genetic lesions affecting the same gene product. *Clinical Research*. 1988;36:413-416.
- 26.- Babior BM. The respiratory burst oxidase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol*. 1992;65:49-95.
- 27.- Finn A, Hadzié N, Morgan G, Strobel S and Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 1990;65(9):942-945.
- 28.- De Buer M, Bolscher BG, Sijmons RH, Scheffer H, Weening RS and Ross D. Prenatal diagnosis in a family with X-linked chronic granulomatous disease with the use of the polymerase chain reaction. *Prenat Diagn*. 1992;12(9):773-777.
- 29.- Cobbs CS, Malech HL, Leto TL, Freeman SM, Blaese RM, Gallin JI and Lomax KJ. Retroviral expression of recombinant p47-phox protein by Epstein Barr virus transformed B lymphocytes from a patient with autosomal chronic granulomatous disease. *Blood*. 1992;79(7):1829-1835.
- 30.- Mizuno Y, Hara T, Nakamura M, Ueda K, Minakami Sh and Take H. Classification of chronic granulomatous disease on the basis of monoclonal antibody defined surface cytochrome b deficiency. *J Pediatr*. 1988;113(3):458-461.
- 31.- Baehner RL. Chronic granulomatous disease of childhood: clinical, pathological, biochemical, molecular and genetic aspects of the disease. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1-2):143-153.
- 32.- Segal AW. The electron transport chain of the microbicidal oxidase of phagocytic cells and its involvement in the molecular pathology of chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1989;83:1785-1793.
- 33.- Dinauer MC. The respiratory burst oxidase and the molecular genetics of chronic granulomatous disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1993;30(4):329-369.
- 34.- Ariga T, Nakanishi M, Tomizawa K, Imajoh SO, Kanegasaki S, Sakiyama Y and Matsumoto S. Genetic heterogeneity in patients with X-linked recessive Chronic granulomatous disease. *Pediatr Res*. 1992;31(5):516-519.
- 35.- Dusi S, Rossi F. Activation of NADPH oxidase of human neutrophils involves the phosphorylation and the translocation of cytosolic p67-phox. *Biochem J*. 1993;296:367-371.

- 36.- Maly FE, Schuerer CM, Quilliam L, Cochrane CG, Newburger PE, Curnutte JT, Grifford M and Dinauer MC. Restitution of superoxide generation in autosomal cytochrome negative chronic granulomatous disease (A22 ) derived B lymphocyte cell lines by transfection with p22-phox cDNA. J Exp Med. 1993;178:2047-2053.
- 37.- Movy R, Fisher A, Vilmer E, Seger R and Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr. 1989;114:555-560.
- 38.- Yeaman GR, Froebel K, Galea G, Ormerod A and Urbaniak SJ. Discoid lupus erythematosus in an X-linked cytochrome-positive carrier of chronic granulomatous disease. Br J Dermatol. 1992;126(1):60-65.
- 39.- Silliman CC, Lawellin DW, Lohr JA, Rodger BM, Donowitz LG. *Paecilomyces lilacinus* infection in a child with chronic granulomatous disease. J Infect. 1992;24(2):191-195.
- 40.- Herreman A, Zoller J, Bohler T, Born IA. Septic granulomatosis (chronic granulomatous disease) in the jaw area. A case report. Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl. 1992;80(2):89-92.
- 41.- Smith FJ, Taves DH. Gastroduodenal involvement in chronic granulomatous disease of childhood. Can Assoc Radiol J. 1992;43(3):215-217.
- 42.- Castro M, Balducci L, Ciuffetti C, Lucidi V, Torre A and Bella S. Ascites as an unusual manifestation of chronic granulomatous disease en childhood. Pediatr Med Chir. 1992;14(3):317-319.
- 43.- Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Linehan WM, Gallin JI. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. J Urol. 1992;147(5):1314-1318.
- 44.- Paz HL, Little BJ, Ball WC, Winkelstein JA. Primary pulmonary botryomycosis. A manifestation of chronic granulomatous disease. Chest. 1992;101(4):1160-1162.
- 45.- Allen DM, Chng HH. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. J Infect. 1993;26(1):83-86.
- 46.- Lee BW, Yap HK. Polyarthrits resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. Arthr y Rheum. 1994;37(5):773-776.

47.- Hasui M, Hattori K, Taniuchi S, Kohdera U, Nishikawa A, Kinoshita Y and Kobayashi. Decreased CD4+ CD29+ (memory T) cells in patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis.* 1993;167:983-985.

48.- Jouan A, Pilloud-Dagher MC, Fuchs A, Vignais PV. A generally applicable ELISA for the detection and quantitation of the cytosolic factors of NADPH-oxidase activation in neutrophils. *Anal Biochem.* 1993;214(1):252-259.

49.- Meerhof LJ and Roos D. Heterogeneity in chronic granulomatous disease detected with an improved Nitroblue tetrazolium slide test. *J Leuk Biol.* 1986;39:699-711.

50.- Baehner RL, Boxer LA and Davis J. The biochemical basis of nitroblue tetrazolium reduction in normal human and chronic granulomatous disease polymorphonuclear leukocytes. *Blood.* 1976;48(2):309-313.

51.- McCall CE, DeChatelet LR, Butler R and Brown D. Enhanced phagocytic capacity. The biologic basis for the elevated histochemical nitroblue tetrazolium reaction. *J Clin Inv.* 1974;54:1227-1234.

52.- Lazarus GM, Nev HC. Agents responsible for infection in chronic granulomatous disease of childhood. *J Pediatr.* 1975;86:415-420.

53.- Kenney RT, Know-Chung KJ, Waytes AT, Melnick DA, Pass HI, Merino MJ, Gallin JI. Successful treatment of systemic *Exophiala dermatitidis* infection in a patient with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):235-242.

54.- Meis JF, Weemaes CR, Horrevorts AM, Aerdtz SJ, Westenend PJ and Galama JM. Rapidly fatal Q-fever pneumonia in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection.* 1992;20(5):287-289.

55.- Iseki M, Heiner CD. Immunodeficiency disorders. *Pediatrics* in review. 1993;14(6):226-236.

56.- Spencer DA, John P, Ferryman SR, Weller PH and Darbyshire P. Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in chronic granulomatous disease with orally administered itraconazole suspension. *Am J Resp Crit Care Med.* 1994;149(1):239-241.

57.- Pogrebniak HW, Gallin JI, Malech HL, Baker AR, Moskaluk CA, Travis WD, Pass HI. Surgical management of pulmonary infections in chronic granulomatous disease of

childhood. Ann Thorac Surg. 1993;55(4):844-849.

58.- Danziger RN, Goren AT, Becker J, Greene JM, Douglas SD. Outpatient management with oral corticosteroid therapy for obstructive conditions in chronic granulomatous disease. J Pediatr. 1993;122(2):303-305.

59.- Buescher ES, Gallin JI. Leukocyte transfusions in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 1982;307:800-803.

60.- González BM, Boldrini GP. Tratamiento continuo con trimetoprim - sulfametopirazina en pacientes inmunodeficientes. Rev Chil Pediatr. 1987;58(6):449-454.

61.- Bolinger AM, Taeubel MA. Recombinant interferon gamma for treatment of chronic granulomatous disease and other disorders. Clin pharm. 1992;11(10):834-850.

62.- Mühlebach TJ, Gabay J, Nathan CF, Erny C, Dopfer G, Schrotten H, Wahn V and Seger RA. Treatment of patients with chronic granulomatous disease with recombinant human interferon gamma does not improve neutrophil oxidative metabolism, cytochrome b 558 content or levels of four antimicrobial proteins. Clin Exp Immunol. 1992;88:203-206.

63.- Woodman RC, Erickson RW, Rae J, Jaffe HS, Curnutte JT. Prolonged recombinant interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease:evidence against enhanced neutrophil oxidase activity. Blood. 1992;79(6):1558-1562.

64.- Jendrossek V, Peters AMJ, Buth S, Liese J, Wintergerst V, Belohradsky BH and Gahr M. Improvement of superoxide production in monocytes from patients with chronic granulomatous disease by recombinant cytokines. Blood. 1993;81(8):2131-2136.

65.- Malmvall BE, Follin P. Successful interferon gamma therapy in a chronic granulomatous disease patient suffering from *Staphylococcus aureus* hepatic abscess and invasive *Candida albicans* infection. Scand J Infect Dis. 1993;25(1):61-66.

66.- Hague RA, Eastham EJ, Lee RE, Cant AJ. Resolution of hepatic abscess after interferon-gamma in chronic granulomatous disease. Arch Dis Child. 1993;69(4):443-445.

67.- Gill PJ, Goddard E, Beatty DW, Hoffman EB. Chronic granulomatous disease presenting with osteomyelitis: favorable response to treatment with interferon-gamma. J Pediatr Orthop. 1992;12(3):398-400.

68.- Cournoyer D, Caskey CT. Gene therapy of the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:297-329.

69.- Hobbs JR, Montell M, McCluskey DR, Jurgens E, Tumi M. Chronic granulomatous disease 100% corrected by displacement bone marrow transplantation from a volunteer unrelated donor. *Eur J Pediatr.* 1992;151(11):806-810.

**TABLA 1**  
**CARACTERISTICAS GENERALES**

<i>PACIENTE</i>	<i>SEXO</i>	<i>EDAD (meses)</i>	<i>DESENLACE</i>
<i>1</i>	<i>F *</i>	<i>28</i>	<i>?</i>
<i>2</i>	<i>F</i>	<i>9</i>	<i>Vivo</i>
<i>3</i>	<i>M **</i>	<i>6</i>	<i>Defunción</i>

*\* F= Femenino    \*\* M= Masculino*

**TABLA 2**  
**EVENTOS INFECCIOSOS**  
**AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO**

<i>ENTIDAD PATOLOGICA</i>	<i>PACIENTES</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
<i>ABSCESES EN PIEL</i>	+	+	+
<i>NEUMONIA</i>	+	+	-
<i>DIARREA</i>	-	+	+
<i>CANDIDIASIS MUCOCUTANEA</i>	-	+	+
<i>LINFADENITIS</i>	-	+	-
<i>OSTEOMIELITIS</i>	-	-	+
<i>MENINGITIS</i>	-	+	-
<i>OTITIS MEDIA SUPURADA</i>	+	-	-
<i>SEPSIS</i>	-	+	-
<i>CELULITIS</i>	-	-	+

**TABLA 3**  
**CONDICIONES CLINICAS ASOCIADAS**  
**EN LOS PACIENTES**

	<b>PACIENTES</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>LINFADENOPATIA</b>	+	+	+
<b>HEPATOMEGALIA</b>	+	+	+
<b>ESPLENOMEGALIA</b>	-	+	+
<b>HIPERGAMMA</b>			
<b>GLOBULINEMIA</b>	+	+	+
<b>ANEMIA DE ENF.</b>			
<b>CRONICA</b>	+	+	+
<b>PESO BAJO</b>	-	+	+
<b>TALLA BAJA</b>	-	+	+



**TABLA 4**  
**LABORATORIO AL MOMENTO**  
**DEL DIAGNOSTICO**

	<b>PACIENTES</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>ANEMIA HIPOCROMICA</b>			
<b>MICROCITICA</b>	+	+	+
<b>LEUCOCITOSIS</b>	+	+	+
<b>NEUTROFILIA</b>	+	+	-
<b>BANDEMIA</b>	+	-	-
<b>VSG* ELEVADA</b>	?	+	+
<b>HIPERGAMMA</b>			
<b>GLOBULINEMIA</b>	+	+	+

**TABLA 5**  
**DIAGNOSTICO CONFIRMATORIO**

	NAT*				PRODUCCION DE ANION SUPEROXIDO	DEFECTO DE CITOCROMO b**
	PACIENTE (-)	ESTIMULO (+)	TESTIGO (-)	(+)		
1	0.030	-	0.170	-	-	-
2	0.000	0.000	0.378	0.510	Neg	p47
3	0.135	0.138	0.386	0.630	Neg	p91
3'	0.140	0.230	0.836	0.630	-	-

\* NITROAZUL DE TETRAZOLIO [Longitud de Onda 570 nm, Densidad Optica (D.O)]

\*\* Realizado por el Dr. Stephen Chanock. Pediatric Branch, National Cancer Institute, NHI, Bethesda, Maryland

' Madre del paciente

**TABLA 6**  
**ESTUDIO HISTOPATOLOGICO \***

---

<i>PACIENTES</i>	<i>RESULTADO</i>
2	<i>Tejido fibroconectivo y muscular infiltrado por histiocitos Microabscesos. No hongos Inflamación piógena Granulomas y Necrosis</i>
3	<i>Formación de granulomas Microabscesos No hay hongos ni bacterias</i>

---

*\* Biopsia de piel*

**TABLA 7**  
**PATOGENOS IDENTIFICADOS**

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>Nº DE AISLAMIENTOS POR PACIENTE</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Enterobacter aerógenes</i>	0	12	18
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	0	0	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0	1	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	1
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0	0	1
<i>Proteus morgani</i>	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	0
<i>Klebsiella sp</i>	0	1	0

## **TABLA 8**

### **PATOGENOS IDENTIFICADOS SEGUN PROCESO INFECCIOSO**

<b>INFECCION</b>	<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>
<b>ABSCESOS EN PIEL</b>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>LINFADENITIS</b>	<i>Staphylococcus coagulasa neg.</i> <i>Streptococcus viridans</i>
<b>OTITIS MEDIA SUPURADA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NEUMONIA COMPLICADA</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>INF. VIAS URINARIAS</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>SEPSIS</b>	<i>Klebsiella sp</i>
<b>FARINGITIS</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>OSTEOARTRITIS</b>	<i>Enterobacter sp</i>

**TABLA 9**  
**FRECUENCIA DE EVENTOS INFECCIOSOS**

ENTIDAD PATOLOGICA	PACIENTES		
	1	2	3
ABSCESOS EN PIEL	2	1	12
SINUSITIS	0	9	0
LINFADENITIS	1	3	1
NEUMONIA	2*	2	0
OSTEOMIELITIS	0	0	3
CANDIDIASIS ORAL	0	0	2
CELULITIS	0	0	2
SEPSIS	0	1	1
DIARREA	1	1	0
VARICELA	1	0	1**
MENINGITIS	0	1	0
OTITIS MEDIA SUPURADA	1	0	0
CONJUNTIVITIS	0	0	1
FARINGOAMIGDALITIS	0	0	1
INFECCION DE VIAS URINARIAS	0	1	0
HEPATITIS	0	0	1
OSTEOARTRITIS	0	0	1

\* Un evento con derrame pleural

\*\* Sobreinfección bacteriana

## **TABLA 10**

### **NUMERO DE INTERNAMIENTOS Y DURACION**

<b>PACIENTE</b>	<b>Nº DE INGRESOS</b>	<b>DURACION (%días)</b>	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>21 - 79</b>	<b>50.0</b>
<b>2</b>	<b>3</b>	<b>8 - 29</b>	<b>16.3</b>
<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2 - 102</b>	<b>54.0</b>

**TABLA 11**  
**FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON EGC**

<i>PACIENTE</i>	<i>SEXO</i>	<i>INICIO SS</i> <sup>*</sup>	<i>PROFILAXIS</i> <sup>**</sup>	<i>HERENCIA</i>	<i>DESENLACE</i>
1	F	28	NO	?	?
2	F	3	SI	AR <sup>***</sup>	VIVO
3	M	2	SI	Lig. X <sup>**</sup>	DEFUNCION

- \* *SIGNOS Y SINTOMAS (meses)*
- \*\* *TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL*
- \*\*\* *AUTOSOMICA RECESIVA*
- *LIGADA AL CROMOSOMA X*