

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DESCRIPCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO Y DEFECTO MOLECULAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA :

DRA. AIDÉ TAMARA STAINES BOONE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUB-ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES



MÉXICO, D.F.

2005

0349503



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

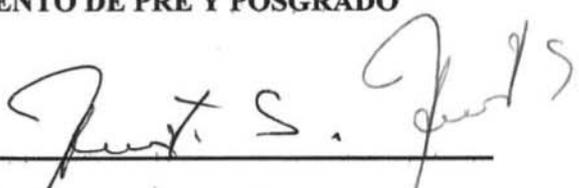
**DESCRIPCION DEL CUADRO CLÍNICO Y DEFECTO
MOLECULAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD
GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA.**



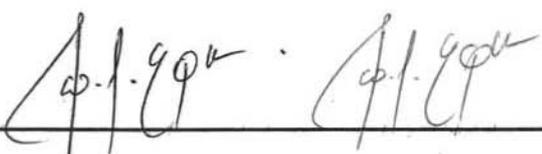
**DR. JOSÉ N. REYNÈS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA PEDIATRICA.**



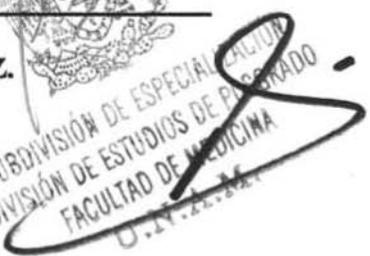
**DR. FRANCISCO JAVIER ESPINOSA ROSALES.
TUTOR DE TESIS**



**DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ.
ASESOR METODOLÓGICO**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVO.....	8
DISEÑO METODOLOGICO.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	8
ASPECTOS ÉTICOS.....	8
RESULTADOS.....	9
ANÁLISIS UNIVARIADO.....	9
ANÁLISIS BIVARIADO.....	12
DISCUSION.....	19
ANÁLISIS UNIVARIADO.....	19
ANÁLISIS BIVARIADO.....	20
CONCLUSIÓN.....	21
ANEXO 1.....	22
ANEXO 2.....	23
TABLAS.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	38

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo reespecial.

NOMBRE: AIDE TANARA
STAINED BOONE

FECHA: 6-OCTUBRE-05

FIRMA: 

DESCRIPCION DEL CUADRO CLÍNICO Y DEFECTO MOLECULAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Staines BT*, Espinosa RF**, Jiménez GC***

* Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

** Jefe del Departamento de Inmunología INP

*** Doctor en Salud Pública.

Instituto Nacional de Pediatría- México

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que forma parte de las inmunodeficiencias de células fagocíticas; es causada por un defecto de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH_{oxidasa}) y se caracteriza por una reducción en la habilidad de los neutrófilos para destruir a los microorganismos fagocitados. La prevalencia varía de acuerdo a poblaciones investigadas; diversos estudios han encontrado variaciones de 1 en 1, 000, 000 a 1 en 200,000 individuos.

Objetivos: Describir las características clínicas, los tipos y frecuencia de mutaciones genéticas de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica de la infancia atendidos en la clínica de inmunodeficiencias primarias del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos: Se analizaron a 23 pacientes con el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica (EGC) atendidos en la clínica de inmunodeficiencias primarias del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría a lo largo de la historia del Instituto

Tipo de análisis estadístico: Se describieron las variables de interés mediante \pm desviación estándar en el caso de variables numéricas con distribución Gaussiana, mediante mediana (mínimo-máximo) en el caso de las variables numéricas sesgadas y mediante porcentajes en el caso de variables categóricas.

Resultados: Se revisaron un total de 23 casos, tenemos activos 10 pacientes, 9 han fallecido y 4 pacientes desconocemos su destino. De los sujetos estudiados el 60.9% (n=14) son del sexo masculino; 52.2% (n=12) de los pacientes tuvieron fallecimientos tempranos en familiares siendo el parentesco más reportado el de hermano 75% (n=9) De los pacientes que se aplicaron BCG el 43.8% (n=7) presentó reacciones adversas siendo la más frecuente la BCGitis en el 71.4% (n=5). Al realizar el análisis cuantitativo y cualitativo de las manifestaciones clínicas de los pacientes se observaron 13 tipos de infecciones. Los gérmenes más frecuentes aislados en general fueron *Staphylococcus aureus* y *Serratia marcescens*.

INTRODUCCION

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que forma parte de las inmunodeficiencias de células fagocíticas; es causada por un defecto de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH_{oxidasa}) y se caracteriza por una reducción en la habilidad de los neutrófilos para destruir a los microorganismos fagocitados. La prevalencia de la EGC varía de acuerdo a poblaciones investigadas; diversos estudios han encontrado variaciones de 1 en 1,000,000 a 1 en 200,000 individuos. ^(4,5,6)

Fue referida por primera vez en 1954 por Janeway y colaboradores quienes describieron a niños con infecciones recurrentes y niveles elevados de inmunoglobulinas en suero, algunos de estos pacientes posteriormente se diagnosticaron como EGC. En ese entonces se llamó a esta enfermedad "enfermedad granulomatosa fatal en niños"; para el año de 1967 el defecto específico en la muerte intracelular de la bacteria fue identificado en el metabolismo oxidativo de los fagocitos. ^(7,8,2,3) El proceso de fagocitosis como parte de la respuesta inmune innata está constituido por mecanismos no oxidativos y oxidativos, de este último la función es realizada principalmente por la NADPH_{oxidasa} la cual está constituida por dos elementos de membrana gp91^{phox} y gp22^{phox} y tres componentes citosólicos p67^{phox}, p40^{phox} y p47^{phox} además de proteínas de bajo peso molecular (rac1 y rac2) ^(8,9,10,12)

La EGC es el resultado de mutaciones en algunas de estas proteínas dando por resultado que la célula fagocítica no pueda producir anión super-óxido y peróxido de hidrógeno; y por lo tanto da lugar a una deficiente destrucción del microorganismo ^(4,8,11) El patrón de herencia se ha definido como 4 enfermedades diferentes con un fenotipo común se ha identificado como ligado a X en el 65-70% de los casos con defecto en cromosoma Xp21.1 que codifica para la proteína gp91^{phox}, el resto de los defectos son autosómicos recesivos; de éstas el 25% constituidas por mutaciones en NCF1 gen que codifica para la proteína gp47^{phox} (cromosoma 7q11.23) y el 10% restante en CYBA y NCF2 proteínas que codifican para p22^{phox} y p67^{phox} (cromosoma 16q24 y 1q25 respectivamente) ^(1,2,3,4,13) La mayoría de los pacientes en los reportes mundiales son diagnosticados a edades tempranas 40 meses como mediana en Europa ⁽¹⁴⁾; y de 13 meses en países latinoamericanos ⁽⁴⁾. El cuadro clínico va a estar dado por la imposibilidad de destruir adecuadamente los microorganismos fagocitados, por lo cual presentan infecciones de repetición (generalmente por microorganismos catalasa positivos) y por otra parte la formación de granulomas. Los primeros cuadros infecciosos ocurren según reportes de la literatura mundial antes del año de edad en el 70.8% de los pacientes, antes de los 3 años en 85.4% y antes de los 5 años en el 95.8% ⁽¹⁴⁾; el pulmón (involucrado hasta en el 80% de los pacientes), piel, nódulos linfáticos e hígado son los órganos que con más frecuencia se afectan por procesos infecciosos.

Los tipos de infección más frecuentemente reportados son neumonías bacterianas y micóticas, linfadenitis que pueden ser secundarios a la aplicación de BCG; absceso en piel, las dos primeras frecuentemente referidas como manifestación inicial, osteomielitis, abscesos pulmonares, abscesos hepáticos. Los microorganismos que con mayor frecuencia se ven involucrados en estos pacientes son: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia sp.*, *Aspergillus sp.*, *Chromobacterium violaceum*.

Además de las infecciones recurrentes los pacientes con EGC frecuentemente presentan formación de granulomas persistentes las manifestaciones clínicas en este respecto van desde enteritis indistinguible de la enfermedad de Crohn ⁽⁶⁾; hasta la formación de

granulomas que se han referido en tubo digestivo principalmente a nivel de piloro, vejiga, ureteros e incluso cardiacos produciendo obstrucción; la evidencia sugiere que los leucocitos polimorfo nucleares de estos pacientes tiene incrementados la expresión de moléculas proinflamatorias y disminución de la expresión de los genes que codifican para mediadores antiinflamatorios comparados con pacientes sanos contribuyendo de esta manera a la formación de granulomas. ^(6, 21)

El diagnóstico de esta patología debe ser considerado en pacientes con infecciones graves o inusuales con un patógeno común o en pacientes con infecciones causadas por patógenos no observados comúnmente en la población general; a partir de 1978 el análisis espectrofotométrico de los neutrófilos de estos pacientes demostró la ausencia de citocromo b₅₅₈ ⁽²³⁾; posteriormente se desarrollaron métodos de laboratorio para su diagnóstico bioquímico entre los mas frecuentes métodos utilizados que demuestran la deficiente función de la NADPH_{oxidasa} son la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) estimulada con sustancias como lipopolisacáridos de *Escherichia coli*, en esta prueba el anión súper oxido reduce al compuesto del tetrazolium a un precipitado de formazan el cual es detectado microscópicamente; promueve una respuesta oxidativa del 90-100% en un neutrófilo normal; en esta prueba se pueden tener falsos negativos principalmente en los defectos de p47^{phox}, por lo que otra de las pruebas que se realizan para cuantificar la capacidad oxidativa del neutrófilo es por medio de citometría de flujo llamada prueba de dehidrorodamina⁽⁶⁾. El método definitivo para conocer el tipo de defecto molecular de los pacientes con EGC se realiza por medio de inmunoblotting o secuencia directa de sus proteínas como por ejemplo gp91^{phox}, gp22^{phox}, gp47^{phox}, gp67^{phox} en los cuáles se pueden detectar deleciones, inserciones de nucleótidos o mutaciones puntuales ^(10, 22); el defecto molecular identificado resulta en la ausencia de la expresión de la proteínas de los flavocitocromo b₅₅₈ en estos pacientes. Es importante realizar el diagnóstico molecular ya que tiene implicaciones de pronostico francas ya que se ha documentado que los niños con EGC ligado a X, tienen un inicio más temprano de la sintomatología y una enfermedad mas grave, presentado oclusión del órgano afectado por granulomas e infecciones mas graves y frecuentes por consiguiente una mortalidad más elevada ^(7, 9, 20, 24, 25); por otra parte el consejo genético es esencial para futuros embarazos en la familia afectada.

En diversos estudios de EUA, Japón, y Europa de han identificados mutaciones específicas en las proteínas ya mencionadas en estos pacientes, en Latinoamérica se ha publicado estudios de reportes de mutaciones los cuáles son reportes de caso como en Argentina ⁽²⁰⁾, y el reporte más grande realizado en Brasil por el Dr. Condino y colaboradores; en nuestro país no existen reportes al respecto ^(26, 27). Como se mencionó el análisis de defectos moleculares para el diagnóstico de EGC se puede realizar de diversas maneras sin embargo una de las técnicas que con mayor éxito se realiza es la llamada "Single-strand conformation polymorphism analysis" por sus siglas en ingles SSCP ("Análisis de polimorfismos por conformación de una sola cadena de DNA) por medio de esta técnica se pueden detectar sustituciones de pares de base simple por medio de movilidad electroforética de una molécula de cadena simple de DNA teniendo no solamente el tamaño completo del DNA sino también la secuencia de nucleótido; la mayoría de las sustituciones de bases simples se pueden detectar con este método. Para realizar esta técnica es necesaria la amplificación del DNA por reacción de cadena de la polimerasa (PCR). La técnica de SSCP se ha utilizado prospectivamente para detectar mutaciones de sustituciones de bases simples en los genes que codifican para proteína de la neurofibromatosis (NF1), fenilalaninahidroxilasa (PAH), factor IX (F9) y ornitina

δaminotrasferasa (OAT) entre otras: se ha reportado un 98% de eficiencia de detección de estas mutaciones por medio del método de SSCP cuando este se realiza en condiciones óptimas; otros autores han reportado que con el uso de geles con 5-10% de glicerol se pueden detectar hasta el 97% de mutaciones; una de las ventajas más importantes de esta técnica es su simplicidad. Por otra parte cuando se disponen de células frescas se extrae inicialmente RNA y se realiza el método llamado de la transcriptasa reversa (RT-PCR) éste método involucra la amplificación de cDNA por PCR, puede ser fácilmente estandarizada y utiliza menos estudios de laboratorio sofisticado, provee información acerca de la expresión genética y datos preliminares acerca de la estructura del mRNA del componente defectuoso^(27, 28, 29); los estudios de este tipo amplifican 3 regiones del gen que codifica para gp91^{phox} (CYBB) los exones 1-5, 3-9, y 7-13. Esta estrategia permite la detección de defectos en gp91^{phox} en el 87.5% de los pacientes; sin embargo, en el 12% de los pacientes que tiene una historia clínica compatible con EGC y prueba de NBT sin reducción presentan una expresión genética de gp91^{phox} normal, la hipótesis de los autores de esta técnica consideran que la sustitución de una base simple no cambia al fragmento de PCR y por lo tanto no puede ser detectado por lo que para detectar estos casos es necesario realizar estudios más complejos y caros como Northern blot, spot blot, análisis de SSCP o secuencia genómica de DNA; sin embargo actualmente se están realizando estudios para comparar la técnica de RT-PCR en cuanto a sensibilidad y especificidad con otros métodos complejos como Western o Northern blots.⁽²⁷⁾

En cuanto al tratamiento de la EGC es notable que los avances en años recientes han alterado drásticamente la morbilidad y mortalidad en los pacientes con EGC; por una parte la profilaxis con trimetopim + sulfametoxazol a 5mg/kgd o incluso el uso de dosis habituales de 10mg/kgd por algunos autores reduce la frecuencia de infecciones bacterianas en general e infecciones por *S. aureus*, *S. marcescens*, *Burkholderia sp.*, y *Nocardia sp.* en particular; reduciendo las infecciones bacterianas hasta en un 50%. Por otra parte en el 2003 Gallin y colaboradores demostraron que la profilaxis antifúngica con itraconazol reduce el riesgo de infecciones fúngicas específicamente contra *Aspergillus sp.*; las dosis utilizadas son de 100mg/día en <50kg y 200mg/día en >50kg; por lo que hoy en día la profilaxis para todos los pacientes con EGC debe incluir trimetopim + sulfametozol e itraconazol.^(3, 6, 13, 30)

El IFN γ se ha utilizado en estos pacientes desde la publicación del estudio multicéntrico del Grupo Internacional para el estudio de la Enfermedad Granulomatosa Crónica en 1991⁽³¹⁾; la dosis utilizada es de 50 μ g/kgdosis en > 0.5m²set 0 1.5 μ g/kgdosis en <0.5m²set en ambos casos se administra 3 veces por semana de manera subcutánea; se ha demostrado su efecto benéfico en reducir en más del 70% las infecciones graves independientemente del patrón de herencia, edad o uso de antibióticos profilácticos.^(14, 15, 31, 32) Es importante referir que este medicamento es un factor activador de macrófagos punto crítico para la defensa celular ante infecciones intracelulares. El IFN γ estimula los mecanismos bactericidas independientes de O₂ de la fagocitosis (aumentando la producción de óxido nítrico por los leucocitos polimorfonucleares) aumenta la producción de TNF- α , incremento en la expresión de complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y de receptores Fc, además recientemente se ha publicado el posible efecto del IFN γ sobre la transcripción genética de regiones específicas en pacientes con EGC^(3, 6, 11, 33). Otros tratamientos que se han implementado son la transfusión de granulocitos; el trasplante de células madres hematopoyética (TCMH) es una opción válida^(2, 3)

En cuanto a la terapia génica se dice que la E.G.C es un candidato ideal para terapia genética con células madres hematopoyéticas.^(2, 3)

El pronóstico de los pacientes con esta patología es variado y esta relacionado con el número y gravedad de las infecciones; algunos datos a nivel mundial reportan que la sobrevivencia para los pacientes nacidos antes de 1978 era del 70.5% la cual aumento hasta 92.9% después de ésta época. Más recientemente se ha reportado una mortalidad del 5% por año en la EGC ligada-X y del 2% por año en la variedad autonómica recesiva, en nuestro país no contamos con este tipo de datos. La causa mas común de mortalidad se debe a procesos infecciosos específicamente por *Aspergillus pneumonia* seguido de *Burkholderia cepacia* ocasionando neumonías o sepsis.^(6, 3, 23, 34)

JUSTIFICACIÓN.

Existen pocos trabajos publicados a nivel mundial sobre características clínicas y defectos moleculares en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica; solamente algunos reportes en Latinoamérica y en nuestro país no existen publicaciones al respecto. Es importante conocer las características clínicas y el tipo de alteraciones genéticas relacionadas con este padecimiento en la población mexicana.

OBJETIVO

Describir las características clínicas, e iniciar el análisis de los tipos y frecuencia de mutaciones genéticas de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica de la infancia atendidos en la clínica de inmunodeficiencias primarias del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

DISEÑO METODOLOGICO

Estudio observacional, ambispectivo, transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron a niños de cualquier género, con edad igual o menor a 18 años al momento del diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica atendidos en la clínica de inmunodeficiencias primarias del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría de 1970 al 2004, se excluyeron del análisis de alteraciones genéticas a los pacientes que por algún motivo no se les pudo extraer el DNA.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

- ❖ Archivo clínico, Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría y Laboratorio de Biología Molecular Facultad de Ciencias Médicas Universidad Estatal de Campinas Sao Paulo Brasil.

Hoja de Recolección de información (Anexo 1).

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó la autorización para la participación mediante carta de consentimiento informado (anexo 2) que firmará el padre, tutor o representante legal del menor.

RESULTADOS

Este estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Pediatría tomando como fuente la base de datos de la clínica de inmunodeficiencias primarias del servicio de inmunología de dicho Instituto se incluyeron a todos los pacientes con el diagnóstico de enfermedad granulomatosa Crónica atendidos en este Instituto de 1970- 2004.

Se revisaron un total de 23 casos, tenemos activos 10 pacientes, 9 han fallecido y 4 pacientes desconocemos su destino.

ANÁLISIS UNIVARIADO

Características demográficas. (Ver Tabla 1)

De los sujetos estudiados el 60.9% (n=14) son del sexo masculino; de el total de los pacientes solo el 4.3% (n=1) tienen consanguinidad documentada y esta fue de segundo grado.

Cuando se analizó la edad de inicio del cuadro clínico de dichos pacientes se observó un valor promedio de 19 meses (DE 18 IC95% 10.6 a 26.7) teniendo edades que van de 1 mes como valor mínimo y 60 meses como valor máximo; la edad del paciente al momento del diagnóstico presentó un promedio de 47 meses (DE 47 IC95% 26.8 a 67.4) con edades que fluctúan de 1 mes a 168 meses en el momento que se realizó el diagnóstico definitivo de enfermedad granulomatosa crónica.

En cuanto a antecedentes familiares, de los pacientes que tuvieron hermanos (n=20); el 60% (n=12) tenían por lo menos un hermano con infecciones de repetición (neumonías, meningitis, abscesos, sepsis), solamente en el 25% de ellos (n=5) (el resto falleció sin diagnóstico) se demostró una inmunodeficiencia primaria siendo enfermedad granulomatosa crónica en todos los casos.

Analizando los fallecimientos tempranos ocurridos en la familia del paciente, se encontró que el 52.2% (n=12) de los pacientes tuvieron fallecimientos tempranos en familiares, siendo el parentesco más reportado el de hermano 75% (n=9); sin embargo además se reportaron fallecimientos tempranos de tíos maternos y primos y combinaciones de ellos, uno de los cuales tenía antecedentes de fallecimientos tempranos en 3 tíos maternos y primo materno; la causa de fallecimientos tempranos de los familiares de los sujetos en estudio fue infecciosas en todos los casos (n=8) demostrando enfermedad granulomatosa crónica en el 33.3% (n=4).

a) Aplicación de BCG. (Ver Tabla 1)

En cuanto a la aplicación de BCG obtuvimos los datos de 18 pacientes, encontrando que el 94.4% si se aplicó la BCG (n=17) siendo el 100% (n=16) de éstos aplicada en el primer mes de vida. Se observó que tomando en cuenta a los 17 pacientes que si se aplicaron la BCG el 43.8% (n=7) presentó reacciones adversas siendo la más frecuente la BCGitis en el 71.4% (n=5).

Manifestaciones clínicas. (Ver tabla II y III)

Al realizar el análisis cuantitativo y cualitativo de las manifestaciones clínicas de los pacientes se observaron 13 tipos de infecciones. En cuanto a abscesos cutáneos se presentaron en un total de 16 sujetos tendiendo un promedio de episodios de 2.75 (DE2.4 IC95%1.5 a 4.0) con valor mínimo la presencia de 1 absceso y máximo 10 episodios en 1 solo individuo a lo largo de su enfermedad.

Los episodios de neumonía (n=13) se presentaron en un promedio de 3.08 (DE2.5 IC95%1.7 a 4.4) con un valor mínimo de 1 y máximo hasta de 10 neumonías en un solo sujeto; en cuanto a los episodios de osteomielitis (n=6) observamos un promedio de 1.17 episodios por paciente (DE 0.408 IC95% 0.7 a 1.6) valor mínimo de 1 y máximo de 2; al analizar los cuadros clínicos de meningitis (n=5) obtuvimos un promedio de 1.40 episodios de meningitis (DE0.89 IC95% 0.3 a 2.5) valor mínimo de 1 y máximo de 3 episodios en 1 solo paciente.

En cuanto a otras manifestaciones clínicas solo 5 pacientes presentaron abscesos hepáticos y el mismo número tuvo por lo menos un episodio de sepsis; en 3 pacientes se reporta la presencia de infección de vías urinarias. Se reporta además gastroenteritis (n=1) y salmonelosis (n=1); en el presente estudio se presentó un episodio de absceso cerebral en 1 solo paciente.

Posteriormente al realizar un índice en donde se reagrupa el número de episodios (No. de infecciones totales a lo largo del padecimiento, desde su inicio y hasta el 2004) y el número de padecimientos (tipo de infecciones independientemente del número de éstas) se encuentra que el promedio de episodios totales es de 5.91 (DE 3.6 IC95% 4.3 a 7.5) con un valor mínimo de 1 solo episodio a lo largo de la enfermedad hasta 17 al momento actual; en cuanto al número de padecimientos se obtuvo un promedio de 3.17 (DE 1.5 IC95% 2.5 a 3.8) valor mínimo de un solo padecimiento y como máximo de 6 padecimientos en un solo individuo.

El número de hospitalizaciones presentó un promedio de 3.52 (DE 2.3 IC95% 2.6 a 4.5) valor mínimo de 1 y máximo de 10 hospitalizaciones en un solo sujeto.

Se realizó un análisis cuantitativo sobre los granulomas, obteniendo que el 52.2% (12) presentó por lo menos un granuloma. La localización más frecuente fue pulmonar 33.3% (n=4), también se presentaron granulomas en tracto gastrointestinal, urinario, tiroideos y corazón. (ver tabla III)

Microorganismos aislados.

Cuando se analizó el aislamiento de microorganismos por padecimiento se observó que en cuanto a abscesos cutáneos se realizó aislamiento en el 68.8% (n=11) todos ellos obtenidos por medio de cultivo de secreción. Los gérmenes más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* en el 17.4% (n=4), y *Serratia marcescens* en 13% (n=3) (Ver tabla III).

En cuanto a las neumonías se presentó aislamiento en el 38.5% (n=5), el aislamiento se obtuvo de lavado bronquioalveolar y en el caso específico de *Histoplasma capsulatum* fue por biopsia de broncoscopia. Los microorganismos aislados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia marcescens*, y *Acinetobacter*, la frecuencia de cada uno de ellos fue la misma para cada paciente (4.3% n=1).

En los pacientes que presentaron sepsis (n=5) se obtuvo aislamiento en el 80% (n=4) como es de esperarse el mayor aislamiento se llevó a cabo en hemocultivos 13% (n=3) los microorganismos aislados fueron *Cándida sp.*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus hominis* y *Mycobacterium tuberculosis* la frecuencia de cada uno de ellos fue la misma para cada paciente 4.3% (n=1).

En cuanto a la obtención de aislamiento de microorganismos en absceso hepático se llevo a cabo por medio de cultivo de secreción (n=2) aislándose en el 40% de los casos (n=2) los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* (n=1) y aislamiento mixto de *Staphylococcus aureus* + *Candida sp* en 1 caso.

En cuanto a los granulomas solo se realizaron aislamientos en el 20% (n=2) siendo en los dos casos el germen aislado *Candida sp* aislada de tejido obtenido en los dos casos por medio de autopsia.

Se presentó 1 caso de otitis media aislándose *Enterobacter cloacae* de secreción de oído medio y en un paciente con gastroenteritis se aisló *Pseudomona sp* por medio de coprocultivo.

Datos de laboratorio. (Ver tabla IV)

En el análisis cualitativo de resultados de laboratorio obtuvimos que el promedio de hemoglobina (n=21) fue de 10.34mg/dl (DE 10.34 IC95% 9.5 a 11.2) con valor mínimo de 7g/dl y máximo de 13g/dl; la media aritmética de leucocitos fue de 12,846 10^3 /ul (DE 7,924 IC95% 9,239 a 16453) con valor mínimo de 4.400 10^3 /ul y máximo de 33,500 10^3 /ul; en cuanto a la cifra de plaquetas observamos un promedio de 367,047 10^3 /ul (DE 207,546 IC95% 272,573 a 461,521) valor mínimo de 13,000 10^3 /ul y máximo de 867,000. 10^3 /ul.

Se tomaron inmunoglobulinas en 18 de 23 pacientes reportándose en todos los casos dentro de parámetros normales sin embargo si analizamos los parámetros mínimos y máximos podemos observar hipergamaglobulinemia en 9 casos tomando como valor máximo 1509 mg/dl de IgG.

En cuanto la prueba de nitroazul de tetrazolio se les realizó a 21 pacientes (n=21); el 85.7% (n=18) resultó con un valor del 0% de reducción, el 4.8% (n=2) con 4% de reducción y el 4.8% (n=1) con 1% de reducción.

Diagnostico molecular

La muestra para la obtención del diagnostico molecular la obtuvimos del 60.9% (n=14) y hasta el momento se ha podido identificar defecto molecular específico en el 28.6% (n=4) del total de muestras tomadas. Los cuatro pacientes tuvieron defecto de la proteína P47phox (autosómico recesivo). Dado que faltan aun 10 muestras por analizar dichos datos estadísticos no será incluidos en esta ocasión.

Tratamiento

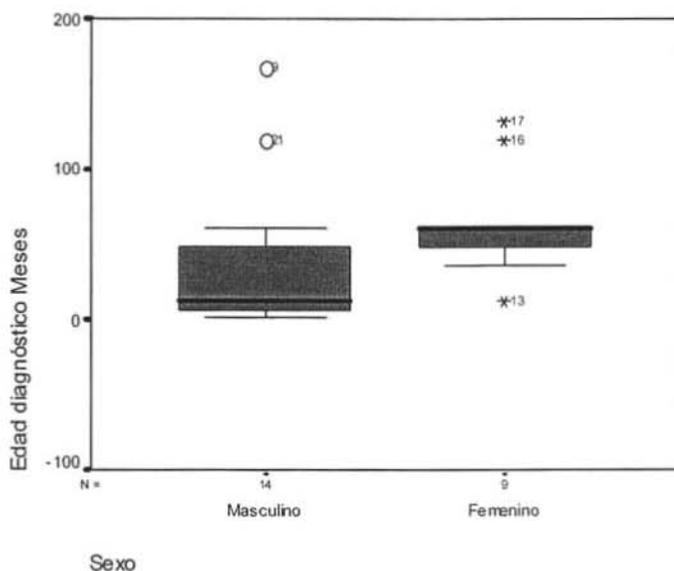
En el análisis cuantitativo de administración de tratamiento farmacológico y el uso de antibiótico profiláctico obtuvimos que el 52.2% (n=12) de los pacientes recibió o recibe IFN gamma, en el 56.5% (n=13) se administró itraconazol y en el 73.9% (n=17) trimetropim + sulfametoxazol.

Causas de Muerte.

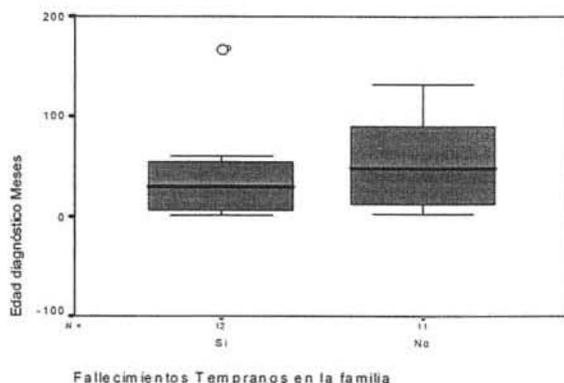
De los pacientes fallecidos (n=9) se analizó cualitativamente la edad de muerte obteniendo un promedio de 47 meses (DE 36.8 IC95% 18.6 a 75.2) con valor mínimo de 1 mes y máximo de 105 meses al momento del fallecimiento; se analizó además si se obtuvo aislamiento de germen relacionado al cuadro clínico que desencadenó la muerte siendo esto positivo en el 44.4% (n=4) y obteniendo los siguientes gérmenes *Candida sp* (n=2), *Aspergillus fumigatus* (n=1) y *Burkholderia cepacia* (n=1). Las causas de muerte fueron: sepsis en 7 pacientes, 1 hemorragia pulmonar, 1 paciente con insuficiencia renal y cardíaca.

ANÁLISIS BIVARIADO

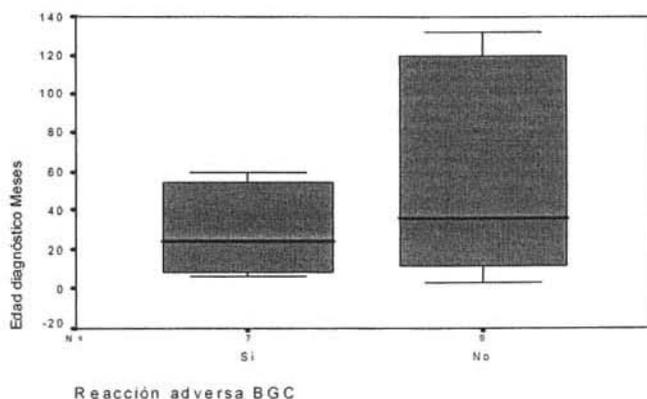
A continuación se describen 3 de las variables más relevantes relacionadas con la edad al momento del diagnóstico en nuestros pacientes. En cuanto al sexo obtuvimos que los hombres son diagnosticados en promedio a los 36 meses (DE 50 IC95% 7.3 a 65) mediana de 11.5 y valores mínimos de 1 y máximos de 168 meses a diferencia de las mujeres que son diagnosticadas en promedio a los 64 meses (DE 38.4, IC95% 34.4 a 93.5) mediana de 60 meses y valores mínimos de 12 meses y máximo de 162 meses al momento del diagnóstico.



En la correlación de la edad al momento del diagnóstico y la presencia o no de fallecimientos tempranos en la familia obtuvimos que en los pacientes que sí tiene dicho antecedente (n=12) el promedio de la edad al momento del diagnóstico es de 38 meses (DE 46.4, IC95% 8.6 a 67.5) mediana de 30 meses con valor mínimo de 1 y máximo de 168 meses y los pacientes que no contaron con dicho antecedente (n=11) su promedio de diagnóstico se reporta en 56.8 (DE47.9 IC95% 24.6 a 89) mediana 48 y valores mínimos de 2 y máximos de 132 meses.



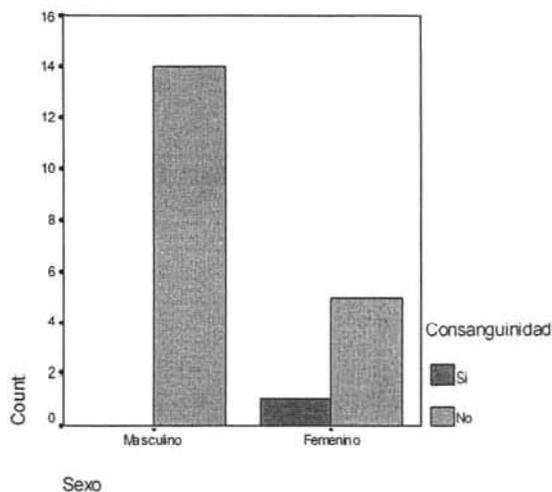
Al realizar el análisis de correlación entre la edad al diagnóstico y la presencia de reacción adversa o no a la aplicación de BCG para tratar de correlacionar como cuadro inicial esta reacción adversa y los padres acudieran a consulta mas tempranamente observamos que en los pacientes que si tuvieron reacción adversa el promedio del diagnóstico fue de 30.7 meses (DE24.7 IC95% 7.8 a 53.4) con valores mínimos de 6 meses y máximos de 60 meses a diferencia de los pacientes que no tuvieron este tipo de reacción presentando una media de edad al momento del diagnóstico de 58.6 (DE 52 IC95% 18.6 a 98.7) valor mínimo de 3 meses y máximo de 132.



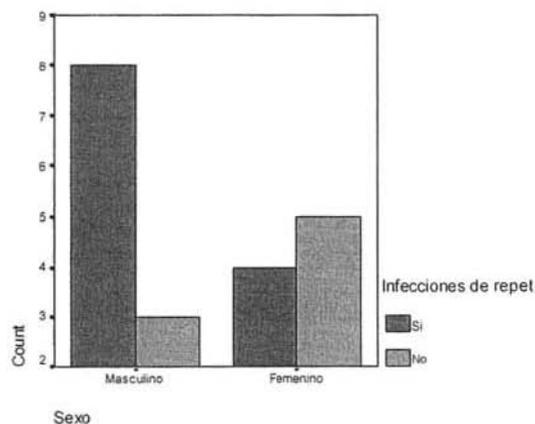
Ninguna de estas características mostró diferencias importantes entre las relaciones; es decir no fueron estadísticamente significativas.

El siguiente análisis bivariado describe 7 de las variables más relevantes relacionadas con el sexo del paciente.

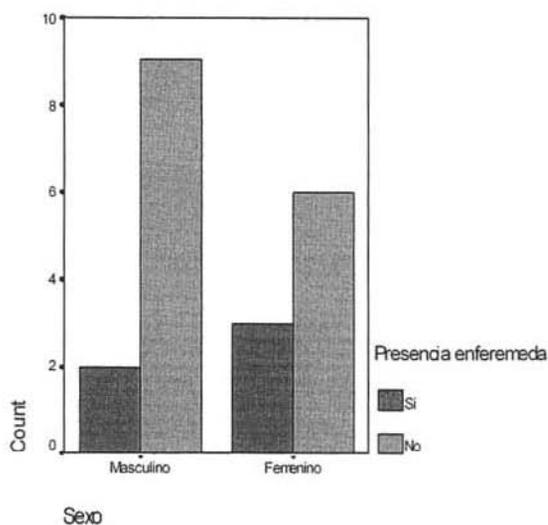
Ninguno de los niños tuvieron consanguinidad y en el caso de las niñas el 16.7% (n=1) tuvo esta característica.



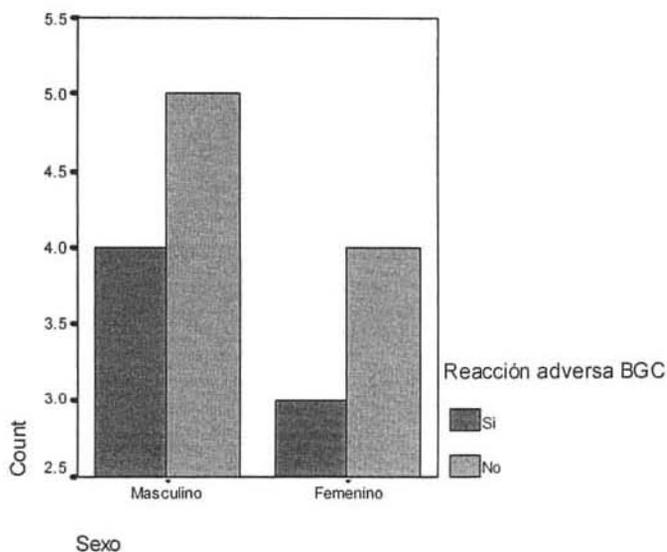
El tener familiares con cuadros clínicos de infecciones de repetición presentó también diferencias teniendo una respuesta afirmativa en el 72.7%(n=8) de los pacientes del sexo masculino y esto ocurrió solo en el 44% (n=4) de las niñas.



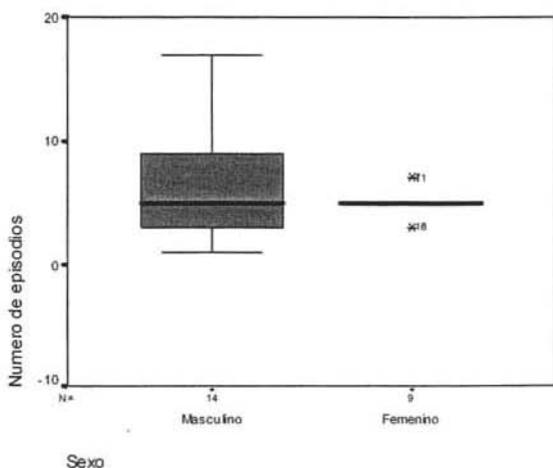
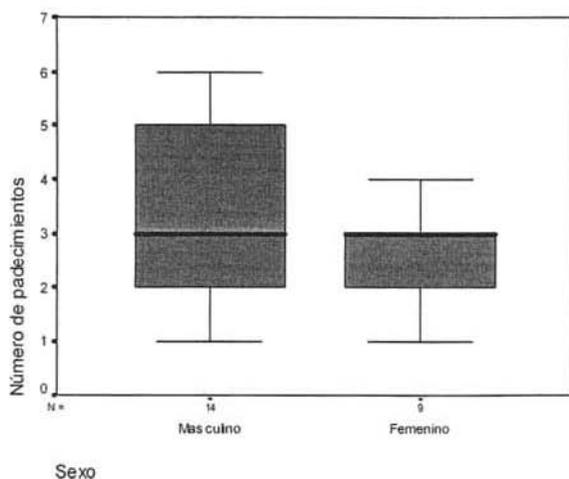
Al correlacionar la presencia de EGC en alguno de los hermanos obtuvimos que el 18.2% (n= 2) de los niños tenían este antecedente comparada con el 33.3% (n=3) de las niñas.



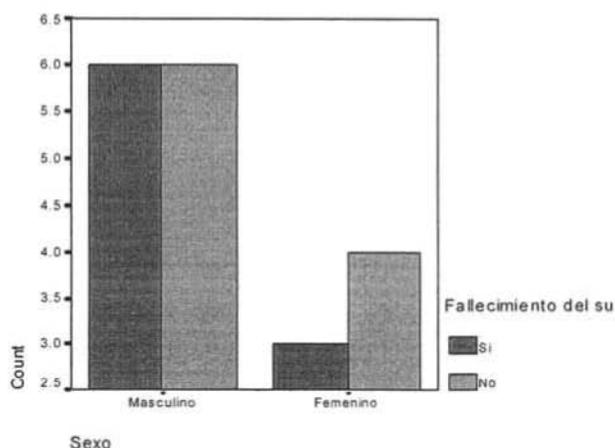
La presencia de reacción adversa a BCG correlacionada con el sexo no tuvo diferencias importantes presentándose dicha reacción en el 44.4% (n=4) de los niños y en el 42.9% (n=3) de las niñas.



El número de padecimientos y de episodios correlacionados con el sexo se comporto de la siguiente manera el promedio de padecimientos en el sexo masculino fue de 3.50 (DE 1.7 IC95% 2.5 a 4.5) valor mínimo de 1 y máximo de 6 y en cuanto al número de episodios en el mismo sexo presentó un promedio de 6.5 episodios por paciente (DE4.5 IC95% 4 a 9) valor mínimo de 1 y máximo de 17; en cambio en el sexo femenino el promedio de padecimientos fue de 2.7 (DE 1.1 IC95% 1.8 a 3.5) valor mínimo de 1 y máximo de 4 y para el número de episodios en este sexo la media aritmética se observa en 5 (DE 1.4 IC95% 3.9 a 6) con valor mínimo de 3 y máximo de 7 episodios en una sola paciente.

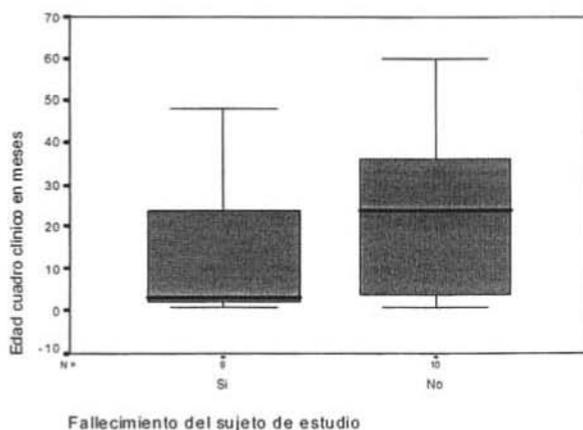


La correlación entre el sexo del paciente y el fallecimiento se observa que la mortalidad es muy semejante si analizamos a los pacientes masculinos el 50.0% han fallecido (n=6) y de la mujeres el 42.9% (n=3).

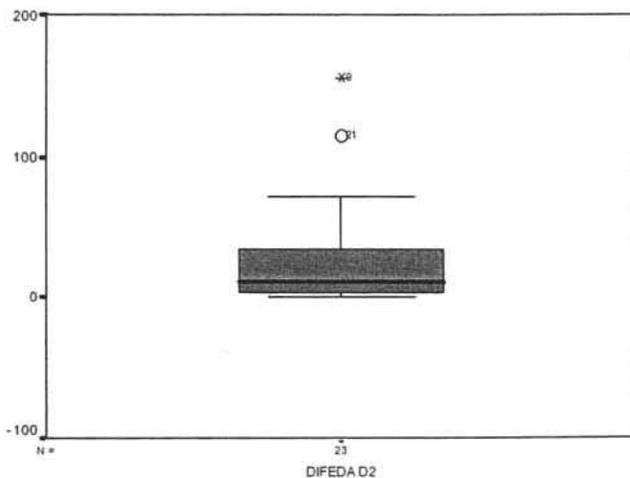
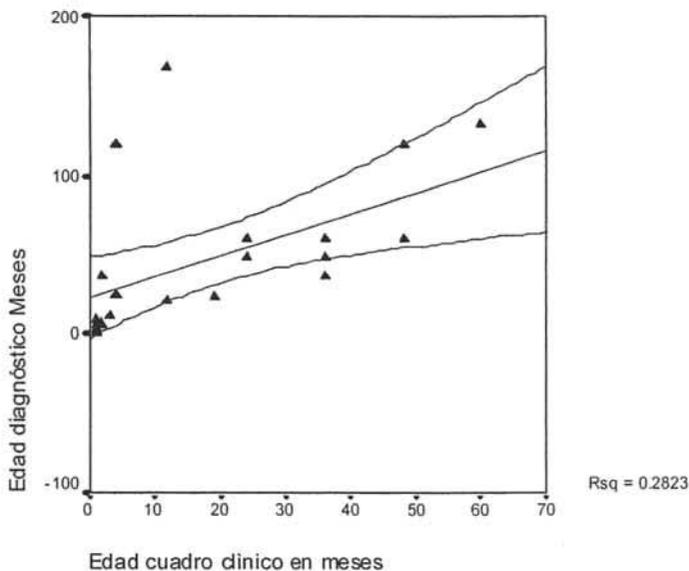


Ninguna de estas características mostró diferencias importantes entre las relaciones es decir no fueron estadísticamente significativas.

En el análisis bivariado de edad de inicio de cuadro clínico correlacionado con las variables muerte y la edad al diagnóstico resultó lo siguiente: en los pacientes que fallecieron el promedio de edad en meses al momento del diagnóstico fue de 14 (DE 17.6 IC95% 0.7 a 27.8) valor mínimo de 1 mes y máximo de 48. En los pacientes que no fallecieron el promedio de edad del diagnóstico 23.8 (DE21.1 IC95% 8.7 a 39) valor mínimo de 1 mes y máximo 60 meses.



Se realizó una correlación de Pearson con $r= 0.531$ y $p=0.009$ para relacionar la edad de inicio del cuadro clínico y la edad al momento del diagnóstico observando que en promedio transcurren 29 meses entre el inicio del cuadro clínico y el momento del diagnóstico (tiempo que tardamos en diagnosticar) (DE 39.8 IC95% 11.8 a 46.2) con valor mínimo de 0 meses y máximo de 156 meses.



DISCUSION

ANÁLISIS UNIVARIADO

En el presente trabajo se informa el comportamiento clínico y paraclínico de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 1970 al 2004.

En este estudio se observa una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino afectados por esta enfermedad en un 60.9% discretamente menor que lo reportado a nivel mundial en donde se observa una frecuencia de 65-70%.^(1,2,3,4,13)

La mediana de edad del paciente al iniciar el cuadro clínico se reporta a nivel mundial antes del año de edad en el 70.8%⁽¹⁴⁾ nosotros tuvimos una mediana de 12 meses (1 año). Cabe mencionar que en este estudio hicimos el diagnóstico en dos pacientes al mes de edad por estudio de autopsia (valor mínimo) y el valor máximo fue de 60 meses (5 años) como en lo reportado por la literatura en donde se refiere que el diagnóstico se establece hasta en el 95.8% de los casos antes de los 5 años⁽¹⁴⁾

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes en los reportes mundiales se refieren a edades tempranas 40 meses como mediana en Europa y 13 meses como mediana en Latinoamérica. En este estudio se reporta mediana de 36 meses y media aritmética de 47 meses.

En cuanto reacciones adversas de BCG existen reportes latinoamericanos que indican que sus pacientes no presentan reacciones adversas a la misma. En nuestro país la aplicación de BCG es obligatoria al momento del nacimiento esto tal vez sea la causa de que en nuestro estudio encontramos que de los 17 pacientes que se aplicaron la BCG 7 de ellos presentaron reacciones adversas⁽¹⁵⁾

En cuanto a las manifestaciones clínicas lo observado en nuestro estudio es compatible con lo reportado a nivel mundial ya que las manifestaciones más frecuentes fueron abscesos cutáneos, neumonías, osteomielitis, meningitis y absceso cutáneo, sin embargo en nuestro medio es importante mencionar que se presentaron también infecciones poco frecuentes en este tipo de pacientes como infección de vías urinarias (n=3) y gastroenteritis (n=1).

En este estudio analizamos el número de eventos infecciosos que presentaron estos pacientes (número de episodios), encontrando hasta 17 procesos infecciosos en un solo individuo.

En cuanto a la localización de granulomas en nuestro estudio encontramos sitios poco frecuentes reportados a nivel mundial así como las localizaciones típicas. En algunos pacientes encontramos en el mismo momento granulomas en diferentes órganos.

Respecto a los microorganismos aislados tenemos semejanzas a los reportes mundiales como son los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* sin embargo en nuestros pacientes se obtuvieron aislamientos de algunos microorganismo no comúnmente reportados como son *Candida sp* (pacientes con sepsis y meningitis), *Histoplasma capsulatum* (aislado de tejido obtenido por biopsia pulmonar en un paciente con neumonía) y *Enterobacter cloacae* (obtenido de secreción de otitis media)^(7, 13, 14, 15, 17)

Sobre el comportamiento de los estudios clínicos de laboratorio nosotros observamos un promedio $12,846 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucocitos. También encontramos alteraciones en las plaquetas desde plaquetopenia hasta franca plaquetosis. Cabe mencionar que estas alteraciones en leucocitos y plaquetas se observaron durante el curso de algún proceso infeccioso en los pacientes. Al igual que lo reportado en la literatura se encontró en algunos pacientes

hipergamaglobulinemia. lo que es de esperarse ya que la respuesta humoral de estos pacientes esta conservada y responden así ante estímulos antigénicos frecuentes.

En 21 pacientes de 23 se realizó la prueba de nitro azul de tetrazolio y como se observó en los resultados el diagnostico se estableció con menos del 5% de reducción, encontrándose de 0% en 18 pacientes. Esto concuerda con los reportes mundiales sobre la importancia de la NBT como prueba diagnostica en estos pacientes, y es en estos momentos en nuestro medio la herramienta que tenemos para establecer el diagnostico.

Los otros dos pacientes se diagnosticaron por autopsia, ya que se encontraron granulomas múltiples, cultivos positivos para *Candida sp* y el cuadro clínico fue compatible.

Al momento actual se han podido realizar 4 diagnósticos moleculares, que pertenecen a pacientes del sexo femenino. Los cuatro son defecto de la proteína P47phox. Ha sido muy interesante observar que estas cuatro pacientes tiene reducción de cero por la prueba de NBT contrario a lo reportado en la literatura en donde la mayoría de estos pacientes tiene solo reducciones parciales e incluso se han llegado a documentar pacientes que tiene una reducción normal con este defecto^(6, 10, 22)

La causa más común de mortalidad en nuestro estudio como en el resto del mundo fue secundaria a procesos infecciosos.^(7, 9, 23, 24) La sepsis fue el tipo de infección más frecuente y los microorganismos aislados en estos casos fueron *Candida sp* y *Candida Kruseii*, *Aspergillus fumigatus* y *Burkholderia cepacia* los cuales son compatibles con los reportes mundiales de microorganismos causantes de muerte en pacientes con EGC excepto *Candida* que mundialmente no es reconocida como causante de muerte en estos pacientes.^(3, 6, 23, 24)

Actualmente nuestros pacientes reciben tratamiento con IFN gamma y con profilaxis con trimetopim + sulfametoaxol e itraconazol como se establece mundialmente.

ANÁLISIS BIVARIADO

Cuando realizamos correlación entre la edad en meses al momento del diagnostico y tres variables importantes como son sexo, presencia de fallecimientos tempranos en la familia, y reacción adversa a BCG observamos que los pacientes del sexo masculino son diagnosticados mas tempranamente con un promedio de 36 meses a diferencia de las niñas en las cuáles el promedio del diagnostico es a los 64 meses esto probablemente sea el resultado de la presentación más grave en los pacientes del sexo masculino o por cuestión cultural de acudir a consulta de manera mas oportuna con los niños que con las pacientes del sexo femenino. Cuando ocurren fallecimientos tempranos en la familia la mediana de edad al momento del diagnostico se reduce como es de esperarse probablemente por que los padres acuden mas oportunamente a la atención del paciente ya que en ocasiones relacionan el fallecimiento del familiar por cuadros infecciosos y el cuadro clínico que presenta su hijo.

A pesar de que en la correlación de edad al momento del diagnostico y la reacción adversa a BCG si se encontraron diferencias siendo más oportuna el diagnostico cuando los pacientes presentaron reacción adversa a BCG, al igual que el resto de las variables descritas en este bloque no se mostraron diferencias importantes entre las proporciones es decir no fueron estadísticamente significativas.

Cuando se correlacionó el sexo del paciente con algunas variables ya descritas resulta interesante comentar que se encontró diferencias entre los números de episodios y de padecimientos teniendo por lo menos en promedio 1.5 episodios más los pacientes del sexo

masculino; lo mismo ocurre si tomamos en cuenta los padecimientos obteniendo un promedio de 1 padecimiento más en el mismo sexo, dichas características ya han sido descritas en otros estudios donde se refiere que los cuadros clínicos de los pacientes masculinos son más graves y recurrentes. En cuanto a esto la mortalidad documentada en nuestros pacientes es muy semejante en promedio en cuanto a sexos (50.0% para el masculino y 42.9% para el femenino) sin embargo es de notar que clínicamente analizamos a un total de 12 pacientes masculinos y solo 7 femeninos.

En la correlación de edad de inicio de cuadro clínico y la edad al momento del diagnóstico se obtuvo una mediana de edad corresponde a lo reportado a nivel mundial 12 meses con un promedio aritmético de 29 meses (4,14) sin embargo tenemos pacientes que se ha retrasado su diagnóstico uno de ellos por 156 meses (13 años) lo que conlleva a pensar en la necesidad de mayor difusión de este tipo de padecimientos para su diagnóstico cada vez más temprano.

CONCLUSIÓN

Es necesario realizar una mayor difusión de las inmunodeficiencias primarias en nuestro país con la finalidad de realizar diagnósticos más oportunos y por lo tanto tratamientos tempranos y adecuados.

Consideramos que la prueba de NBT (Nitroazul de tetrazolio) realizada por personas expertas aunado a un cuadro clínico compatible es la herramienta principal para el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica (EGC) en nuestro medio.

El presente estudio aporta información muy valiosa ya que es uno de los reportes más grandes de pacientes con EGC; es la base para continuar con el análisis de los casos nuevos de EGC en nuestro medio, así como para estudios prospectivos de dicha enfermedad.

Finalmente iniciamos el estudio genético para correlacionar el defecto de las proteínas de NADPHoxidasa, cuadro clínico y reducción de NBT, así como para dar consejo genético a la familia del paciente.

ANEXO 1
DESCRIPCION DEL CUADRO CLÍNICO Y DEFECTO MOLECULAR DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Folio	No. Exp	Edad años meses	Género M F	Edad de inicio de CC
CONSAGUINIDAD Si (1) No (0)	Tipo _____	No. Gesta: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	No. Hnos: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sanos: Si (1) No (0) Infecciones de Rep Si (1) No (0)
ANTECEDENTES	Fallecimientos tempranos Si (1) No (0)	Parentesco _____	Edad de muerte _____	Dx IDP Si (1) No (0) EGC Otra _____
BCG Si (1) No (0)	Edad de aplicación Meses	Reacción adversa Si (1) No (0)	Adenomegalias BCG diseminada Otra _____	
MANIFESTACIONES	No. de episodios	Aislamiento de germen Si (1) No (0)	Localización	
1 Otitis				
2 Neumonía				
3 Absceso cutáneo				
4 Granulomas				
5 Meningitis				
6 Artritis				
7 Osteomielitis				
8 Otras				
Granulomas Si (1) No (0)	Localización 1 TGI 2 Urinario 3 Cardíaco Otra _____	No. Hospitalizaciones	Diagnóstico	
LABORATORIO	Hb _____ Plq _____ % R de NBT _____	Leucos IgG _____	NT IgM _____	LT IgA _____
DX MOLECULAR Si (1) No (0)	1 Ligado al X 2 AR Cual _____			
TRATAMIENTO 1 FT 2 IFN y 3 ITRA 4 FLUCO	Administración Si (1) No (0) Fecha de inicio _____	Tratamiento actual Si (1) No (0)	MUERTE Si (1) No (0) Edad _____	Causa 1 Conocida 2 Desconocida
Autopsia Si (1) No (0)	Diagnóstico Final		Germen aislado Si (1) No (0)	Cual _____

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ANEXO 2**

“Descripción del cuadro clínico y defecto molecular de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica”

México, D.F. a _____ de _____ de 2005.

Estimado padre, tutor o paciente con Enfermedad Granulomatosa Crónica.

El Dr. Francisco Espinosa Rosales, jefe del Servicio de Inmunología realiza una investigación en colaboración con la Dra. Aidé Tamara Staines Boone y otros investigadores en Brasil. El propósito de este estudio es conocer cuál es el defecto genético de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica que acuden a nuestra clínica de inmunodeficiencias primarias.

Si usted acepta participar o que su hijo (a) _____ (con número de expediente) _____ participe, le pediremos una muestra sanguínea de 3 mL. La obtención de la muestra de sangre no implica mayor riesgo que la molestia de la inyección para la obtención de sangre.

El beneficio que podremos ofrecer a nuestros pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica como resultado de esta investigación, será contar con información exacta sobre el defecto genético que afecta a su paciente, lo cual permitirá que podamos darle un adecuado consejo genético sobre el riesgo que existe en su familia de tener otro hijo afectado con esta enfermedad.

Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio, pero tampoco representará ningún costo para usted.

Usted no está obligado a participar en este estudio. Si Usted decide no participar, su relación con los doctores o la clínica no cambiará de ninguna manera y seguirá recibiendo los mismos tratamientos y cuidado médico disponible en nuestro hospital.

Esta forma de consentimiento explica los objetivos de este estudio de investigación. Por favor léalo con detenimiento. Pregunte cualquier cosa que Usted no comprenda. Si no tiene preguntas en este momento, puede hacerlas después. Le informaremos acerca de los resultados obtenidos tan pronto dispongamos de información al respecto.

Si Usted tiene alguna pregunta puede comunicarse con el investigador principal, el Dr. Francisco Espinosa Rosales, al 10 84 09 00 EXT 1337 del INP de 8:00 a 15:00 hrs. Nosotros mantendremos la información de este estudio confidencial y privada dentro de los límites de la ley.

Bajo ciertas condiciones, las personas responsables de asegurar que las investigaciones se hacen apropiadamente podrían revisar los registros del estudio. Estas personas están también obligadas a mantener su identidad confidencial. De otra manera, cualquier información que lo identifique no será dada a personas ajenas al trabajo del estudio sin su permiso, o a menos que Usted autorice. Su firma o huella abajo significa que Usted comprende la información que le hemos dado acerca del estudio y de esta autorización. Si Usted firma esta autorización significa que Usted está de acuerdo con participar en el estudio.

Atentamente

Padre o tutor

Testigo

Testigo

Tabla I. Características demográficas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría

Variables de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Sexo		
Masculino	14	60.9
Femenino	9	39.1
Consanguinidad¹		
Si	1	4.3
No	19	82.6
Hermanos sanos²		
Si	8	40
No	12	60
Infecciones repetición en hermanos²		
Si	12	60
No	8	40
Diagnostico de IDP en hermanos²		
Si	5	25
No	15	75
Diagnostico de EGC en hermanos²		
Si	5	25
No	15	75
Fallecimientos tempranos en la familia		
Si	12	52.2
No	11	47.8
Parentesco del Fallecido con el sujeto en estudio³		
Hermano	9	75
Tio materno 1er grado	1	8.3
Tio materno + hermano	1	8.3
Tio materno y primos	1	8.3

Tabla I. Características demográficas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (Continuación).

Variables de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Causa de muerte de pariente del sujeto en estudio¹		
Infecciones	8	66.7
EGC	4	33.3
Aplicación de BCG⁴		
Sí	17	94.4
No	1	5.6
Edad de aplicación de BCG⁵		
1er mes de vida	16	100
Reacción adversa BCG⁶		
Sí	7	43.8
No	9	56.3
Tipo de Reacción adversa a BCG⁶		
BCGitis	5	71.4
Diseminación	1	14.3
Lesión pustular	1	14.3

1 3 de los pacientes tuvieron consanguinidad probable pero no confirmada por árbol genealógico.

2 3 sujetos de los estudiados no tenían hermanos hasta el momento del estudio

3 11 pacientes no tuvieron fallecimientos tempranos en la familia

4 De 6 pacientes no sabemos el dato sobre la aplicación de BCG

5 6 pacientes no sabemos dato y 1 de los pacientes no se aplicó BCG

6 Este porcentaje es tomado de los pacientes con reacción adversa a BCG

Tabla II. Características demográficas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría

Variables de Interés	Número de Sujetos	Media Aritmética Desviación Estándar IC95% Mediana Valor mínimo-máximo
Edad Actual en meses	23	114.87 113.5 65.74 a 164 82.09 1 a 480 meses
Edad al Diagnóstico en meses	23	47.04 47.002 26.72 a 67.37 36.00 1 a 168 meses
Edad de inicio de Cuadro Clínico	23	18.61 18.637 10.55 a 26.67 12.00 1 a 60 meses
Número de Gestaciones	23	2.74 1.936 1.90 a 3.58 2.00 1 a 9
Número de Hermanos ²	23	2.04 1.296 1.48 a 2.60 2.00 0 a 5
Episodios de neumonía ¹	13	3.08 2.253 1.72 a 4.44 2.00 1 a 9
Episodios de Abscesos ²	16	2.75 2.436 1.45 a 4.05 2.75 1 a 10

Tabla II. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (Continuación)

Variables de Interés	Número de Sujetos	Media Aritmética Desviación Estándar IC95% Mediana Valor mínimo - máximo
Episodios de granulomas³	11	1.45 0.688 0.99-1.92 1.00 1 a 3
Episodios de meningitis⁴	5	1.40 0.894 0.29 a 2.51 1.00 1 a 3
Episodios de osteomielitis⁵	6	1.17 0.408 0.74 a 1.60 1.00 1 a 2
Número de episodios totales	23	5.91 3.642 4.34 a 7.49 5.00 1 a 17
Número de padecimientos totales	23	3.17 1.497 2.53 a 3.82 3.00 1 a 6
Número de hospitalizaciones	23	3.52 2.254 2.55 a 4.50 3.00 1 a 10
Edad de muerte del sujeto en estudio	9	46.89 36.853 18.56 a 75.22 60.0 1 a 105

Tabla II. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (Continuación)

Variables de Interés	Número de Sujetos	Media Aritmética Desviación Estándar IC95% Mediana Valor mínimo – máximo
Número de familiares muertos	23	0.96 1.147 0.46-1.45 1.00 0 a 4

- 1 10 sujetos no presentaron neumonía
- 2 7 sujetos no presentaron abscesos
- 3 12 sujetos no presentaron granulomas
- 4 18 sujetos no presentaron meningitis
- 5 17 sujetos no presentaron osteomielitis

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría

VARIABLES DE INTERÉS	NÚMERO DE SUJETOS	PORCENTAJE
Aislamiento de germen de neumonía¹		
Si	5	38.5
No	8	61.5
Aislamiento de germen de abscesos²		
Si	11	68.8
No	5	31.3
Aislamiento de germen de granulomas³		
Si	2	20
No	8	80
Aislamiento de germen de meningitis⁴		
Si	3	60
No	2	40
Aislamiento de germen de osteomielitis⁵		
Si	1	16.7
No	5	83.3
Aislamiento de germen de sepsis⁶		
Si	4	80
No	1	20
Aislamiento de germen de absceso hepático⁷		
Si	2	40
No	3	60
Aislamiento de germen de gastroenteritis⁸		
Si	1	50
No	1	50

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (Continuación)

VARIABLES DE INTERÉS	NÚMERO DE SUJETOS	PORCENTAJE
Tipo de germen aislado en neumonía		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4.3
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	4.3
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	4.3
<i>Pseudomona sp + Serratia marcescens</i>	1	4.3
<i>Pseudomona sp + Acinetobacter</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	8	34.8
No hubo internamiento	10	43.5
Tipo de germen aislado en absceso		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	17.4
<i>Serratia marcescens</i>	3	13.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	4.3
<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	1	4.3
<i>Staphylococcus aureus - Serratia marcescens</i>	2	8.7
No hubo aislamiento	5	21.7
No hubo internamiento	7	30.4
Tipo de germen aislado en granuloma		
<i>Cándida sp</i>	2	8.7
No hubo aislamiento	8	34.8
No hubo internamiento	13	56.5
Tipo de germen aislado en meningitis		
<i>Cándida sp</i>	1	4.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	3	13.0
No hubo internamiento	18	78.3
Tipo de germen aislado en osteomielitis		
<i>Serratia marcescens</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	5	21.7
No hubo internamiento	17	73.9

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)		
VARIABLES DE INTERÉS	NÚMERO DE SUJETOS	PORCENTAJE
Tipo de germen aislado en sepsis		
<i>Cándida sp</i>	1	4.3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	4.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	4.3
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	1	4.3
No hubo internamiento	18	78.3
Tipo de germen aislado en absceso hepático		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4.3
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Candida sp</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	3	13.0
No hubo internamiento	18	78.3
Tipo de germen aislado en salmonelosis		
<i>Salmonella thiphy</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	1	4.3
No hubo internamiento	21	91.3
Tipo de germen aislado en gastroenteritis		
<i>Pseudomona sp</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	1	4.3
No hubo internamiento	21	91.3
Localización del aislamiento del germen en otitis		
Secreción	1	4.3
No hubo aislamiento	3	13
No hubo internamientos	19	82.6
Localización del aislamiento del germen en neumonía		
Hemocultivo	1	4.3
Secreción (líquido bronquio alveolar)	2	8.7
Tejido	2	8.7
	8	
No hubo aislamiento		34.8
No hubo internamientos	10	43.5

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)

Variables de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Localización del aislamiento del germen absceso cutáneo		
Secreción	11	47.8
No hubo aislamiento	5	21.7
No hubo internamientos	7	30.4
Localización del aislamiento del germen granulomas		
Tejido	2	8.7
No hubo aislamiento	8	34.8
No hubo internamientos	13	56.5
Localización del aislamiento del germen en meningitis		
Secreción	2	8.7
No hubo aislamiento	3	13.0
No hubo internamientos	18	78.3
Localización del aislamiento del germen en osteomielitis		
Secreción	1	4.3
No hubo aislamiento	5	21.7
No hubo internamientos	17	73.9
Localización del aislamiento del germen en sepsis		
Hemocultivo	3	13.0
Tejido	1	4.0
No hubo aislamiento	18	4.3
No hubo internamientos	1	78.3
Localización del aislamiento del germen en absceso hepático		
Secreción	2	8.7
No hubo aislamiento	3	13.0
No hubo internamientos	18	78.3
Localización del aislamiento del germen en salmonelosis		
Hemocultivo	1	4.3
No hubo aislamiento	1	4.3
No hubo internamientos	21	91.3

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)

Variables de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Localización del aislamiento del germen en gastroenteritis		
Coprocultivo	1	4.3
No hubo aislamiento	1	4.3
No hubo internamientos	21	91.3
Presencia de granulomas		
Si	12	52.2
No	11	47.8
Localización de granulomas*		
Tracto gastrointestinal	1	8.3
Urinario	1	8.3
Cardíaco	1	8.3
Pulmonar	4	33.3
Pulmonar + gastrointestinal	2	16.7
Cardíaco + pulmonar	1	8.3
Piel + tiroides	1	8.3
Múltiples	1	8.3
Muerte del sujeto en estudio¹⁰		
Si	9	47.4
No	10	52.6
Autopsia del sujeto en estudio¹¹		
Si se realizó autopsia	2	22.2
No se realizó autopsia	7	77.8
Germen aislado en el sujeto fallecido¹¹		
Si	4	44.4
No	5	55.6

Tabla III. Manifestaciones clínicas en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)

VARIABLES DE INTERÉS	NÚMERO DE SUJETOS	PORCENTAJE
Tipo de germen aislado en sujeto fallecido ¹¹		
<i>Candida sp</i>	2	8.7
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	4.3
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	4.3
No hubo aislamiento	5	21.7
No hubo internamiento	14	60.9

- 1 10 sujetos no presentaron neumonía
 2 7 sujetos no presentaron abscesos
 3 12 sujetos no presentaron granulomas
 4 18 sujetos no presentaron meningitis
 5 17 sujetos no presentaron osteomielitis
 6 18 sujetos no presentaron sepsis
 7 18 sujetos no presentaron absceso hepático
 8 21 sujetos no presentaron gastroenteritis
 9 11 pacientes no presentaron granulomas
 10 De 4 pacientes se desconoce su paradero actual
 11 10 pacientes se reportan como vivos; 4 se desconoce paradero actual

Tabla IV. Análisis de laboratorio y tratamiento farmacológico en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría

Variables de Interés	Número de Sujetos	Media Aritmética Desviación Estándar IC95% Mediana Valor mínimo – máximo
Hemoglobina (Hb)	21	10.34 1.804 9.52-11.16 10.34 7 a 13
Leucocitos	21	12846 7924.32 9239-16453 10400 4400 a 33500
Neutrófilos Totales (NT)	21	8528 7622.380 5058.95-11998.28 6216 1700 a 31490
Linfocitos totales (LT)	21	3220.52 1935.142 2339.66-4101.39 2975.00 854 a 9720
Plaquetas	21	367047.62 207546.977 272573.37-461521.87 340000 13000 a 867000
Inmunoglobulina G (IgG)	18	1726.83 697.877 1379.79-2073.88 1550.00 1010 a 3150
Inmunoglobulina M (IgM)	18	183.67 65.146 151.27-216.06 162.50 104 a 349

Tabla IV. Análisis de laboratorio y tratamiento farmacológico en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)

Variables de Interés	Número de Sujetos	Media Aritmética Desviación Estándar IC95% Mediana Valor mínimo – máximo
Inmunoglobulina A (IgA)	18	204.78 148.228 131.07-278.49 167 80 a 717

Tabla IV. Análisis de laboratorio y tratamiento farmacológico en 23 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)		
Variables de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Porcentaje de Reducción de Nitroazul de tetrazolio (NBT)¹		
0%	18	85.7
1%	1	4.8
4%	2	9.5
Diagnostico molecular		
Sí	14	60.9
No	9	39.1
Administración de Factor de Transferencia		
Sí	10	43.5
No	13	56.5
Administración de Interferon gamma		
Sí	12	52.2
No	11	47.8
Administración de itraconazol		
Sí	13	56.5
No	10	43.5
Administración trimetropim+sulfametoxazol		
Sí	17	73.9
No	6	26.1

1. 2 pacientes de los estudiados no se realizó NBT estos pacientes se diagnosticaron por autopsia

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonilla AF, Geha SR. Primary immunodeficiency disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 571-581.
2. Rich RR, Fleisher AT, Shearer TW, Kotzin LB, Schroeder WH. *Clinical Immunology Principles and Practice* Mosby International Second edition Vol I Chapter 37.6-37.11.
3. Stiehm RE, Ochs DH, Winkelstein AJ. *Immologic Disorders in infants and Children* 5th edition Elsevier Saunders 2004; Vol I: 620-629.
4. Carnide EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino CA. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 5-9.
5. Sutcliffe J, Chrispin AR. Chronic granulomatous disease. *Br. J. Radiol* 1970; 43: 110-118.
6. Fleisher AT, Ballow M. *The Pediatric Clinics of North America. Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management. Pediatrics Clinics of North America* 2000. 47; 6: 1311-1338.
7. Lekstrom-Himes AJ, Gallin IJ. Immunodeficiency disease caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1703-1714.
8. Babior MB. NADPHoxidase. *Current Opinion Immunol* 2004; 16: 42-47.
9. Rojas-Espinosa O. Bioquímica de la fagocitosis: una breve revisión. *Bioquímica* 1997; 22: 612-636.
10. Forehand RJ, Jhonston BR. Chronic granulomatous disease: newly defined molecular abnormalities explain disease variability and normal phagocyte physiology. *Current opinion in Pediatrics* 1994; 6: 668-675.
11. Ahlin A, Larfars G, Elinder G, Palmblad J, Gyllenhammar. Gamma interferon treatment of patient with chronic granulomatous disease is associated with augmented production of nitric oxide by polymorphonuclear neutrophils. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 420-424.
12. Rojas- Espinosa O, Arce-Paredes P. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. *Bioquímica* 2004; 29(1): 18-31.

13. Wynne MS; Kwon-Chung KJ, Holand MS. Invasive infection with *Trichosporon inkin* in 2 sibilings with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1418-1424.
14. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Griseccelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989; 114: 555-560.
15. Rosenzweig DS, Holland MS. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 60-626.
16. Leusen HJ, Meischi C, Hilarius MP, Weening SR, Sanders L, Bernatowska E, Ross D. Four novel mutation in the gene encoding gp91-phox of human NADPHoxidase: consequences for oxidase assembly. *Blood* 2000; 95(2): 666-673.
17. Speert PD, Bond M, Woodman CR, Curnutte TJ. Infection with *Pseudomonas cepacia* in chronic granulomatous disease: role of nonoxidative killing by neutrophils in host defense. *J Infect Dis* 1994; 170: 1524-1531.
18. Guide VS, Stock F, Gil JV, Anderson LV. Reinfection, rather than persistent infection, in patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 2003; 187: 845-849.
19. Hasui M, Sasaki M, Yamamoto A. Dental infections as a cause of persistent fever in a patient with chronic granulomatous disease. *Clinical Pediatrics* 2004; 43: 171-173.
20. Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM. X- linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(10): 656-660.
21. Kobayashi DS, Voyich MJ, Braughton RK, DeLeo RF. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *J Immunol* 2004; 172: 636-643.
22. Heung-Bum O, Park SJ, Sun-Young O. Molecular analysis of X-linked chronic granulomatous disease in five unrelated Korean patients. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 218-222.
23. Conley EM. Molecular basis of immunodeficiency. *Immunological Reviews* 2005; 203: 5-9.
24. Rae J, Noack D, Ellis AB, Heyworth GP, Curnutte TJ, Cross RA. Molecular analysis of 9 new families with chronic granulomatous disease caused by mutations in CYBA, the gene encoding p22phox. *Blood* 2000; 96(3): 1106-1112.

25. Patiño JP, Rae J, Noack D, Erickson E, Olarte GD, Curnutte TJ. Molecular characterization of Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by a defect of a Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase component p67phox. *Blood* 1999; 94(7): 2505-1514.
26. Prando-Andrade C, Agudelo-Flores P, Lopez JA, Paiva MA, Costa-Carvalho, Condino-Neto A. Autosomal chronic granulomatous disease: case report and mutation analysis of two Brazilian sibilings. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 425-428.
27. Agudelo-Flores P, Lopez JA, Redher , Carneiro-Sampaio, Grumach AS, Costa-Carvalho, Condino-Neto A. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(5): 625-634.
28. Cooper, Krawczak. *Human Gene Mutation. The Methodology of mutation detection Chapter 4: 73-75*
29. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 2766-2770.
30. Bell BJ, Douglas DS. Phagocyte Functions and defects: A ten-year update. *Pediatric Annals* 1987; 16: 370-390.
31. Ezekowitz BA, A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324(8): 509-516.
32. Malech LH. Progress in gene therapy for chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 318-325.
33. Nunoi H, Ishibashib F, Mizukami T, Hidaka F. Clinical Evaluation of Interferon gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn J. Infect Dis* 2004; 57: 525-527.
34. Chinen J, Puck MJ. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. *J Allerg Clin Immunol* 2004; 113: 595-603.
35. Agudelo-Flores P, Prando-Andrade C, Costa-Carvalho B, Espinosa-Rosales F, Condino-Neto A. Chronic Granulomatous Disease in Latin American Patients: Clinical Spectrum and Molecular Genetics. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 2-10.