



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA  
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
PRESENTA  
DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RAMÍREZ



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
Salud para las Nuevas Generaciones

Tutores:

Dra. Tamara Gamboa Salcedo  
Dra. Yolanda Rocio Peña Alonso

Asesor:

Dr. Aaron Pacheco Ríos



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.

Dra. Tamara Gamboa Salcedo

Tutora de tesis

Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Tutores de tesis**

Dra. Tamara Gamboa Salcedo

Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Asesor de tesis**

Dr. Aarón Pacheco Ríos

Jefe de Enseñanza

Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **DEDICATORIAS**

A Dios por darme el regalo de la vida.

A mi esposa Paola por su amor, comprensión incondicional y hacer que mi vida sea completa.

A mi futura familia por el impulso a realizar mis metas.

A mis padres Míriam y Javier, por su amor, guía y el ejemplo en vida.

A mis hermanos Xavier y Míriam por creer en mí.

A la familia Anaya por su apoyo y cariño.

A Cacho, David, Diego, Joaquín, Jorge, Juan, Omar, Oscar y Raúl por su amistad y aliento.

Al Dr. Gabriel Cardoso por sus aportaciones al aprendizaje.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
DEDICATORIAS.....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVO.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
MÉTODOS.....	12
Diseño del estudio.....	12
Población elegible.....	12
Criterios de inclusión y exclusión.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

## RESUMEN

Introducción: La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un padecimiento hereditario poco frecuente, causada por mutaciones en los genes que codifican las subunidades del complejo enzimático del fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) oxidasa de los fagocitos, que regula la producción de superóxido y otros productos intermedios reactivos de oxígeno (PIRO) para la destrucción de los microorganismos fagocitados.

Planteamiento del problema: Debido a que la EGC es una enfermedad poco frecuente y sus manifestaciones son poco específicas, su diagnóstico suele retrasarse. No contamos con datos en la literatura nacional sobre el curso clínico de esta enfermedad.

Objetivo: Describir la frecuencia y curso clínico de las infecciones en niños que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez

Resultados: En un periodo de diecisiete años se encontraron cinco pacientes con EGC; todos del sexo masculino. La edad de los síntomas de inicio fue de 3 años 3 meses y la edad de diagnóstico tuvo una mediana de 5 años 4 meses. Los síntomas de inicio más frecuentes fueron abscesos en piel y linfadenopatía. La complicación más frecuente fue la neumonía. En cuatro de cinco madres de los pacientes se corroboró el estado de portador. No hubo sintomatología obstructiva. La mayoría de los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol, itraconazol e interferón gamma.

Conclusiones: Cualquier paciente con una infección inusual o con presencia de granulomas, así como historia de infecciones recurrentes, se debe estudiar para descartar algún defecto de los granulocitos. El cuadro clínico de nuestros pacientes no varía respecto a otros países.

El tratamiento de EGC se debe dirigir a tres aspectos principales: la resolución de las manifestaciones iniciales, la profilaxia y la cura de la enfermedad.

Cuando las manifestaciones iniciales son de tipo infeccioso se requiere de la pronta administración de antibióticos empíricos con espectro apropiado para los microorganismos comúnmente encontrados, al aislar el germen causal el esquema antibiótico deberá ajustarse de acuerdo a los resultados de las pruebas de sensibilidad. Si las manifestaciones son causadas por la obstrucción de vísceras huecas está indicada la administración de esteroides.<sup>6, 11, 13</sup>

Respecto a la profilaxis, como punto inicial se contraindica el uso de vacunas de bacterias vivas como lo es la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) ya que su inoculación puede causar infecciones diseminadas. La quimioprofilaxis incluye antibióticos y antifúngicos (cotrimoxazol e itraconazol) además de inmunomoduladores como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por otro.

La curación de la EGC se logra con el trasplante de células madres. Hasta este momento la terapia génica ha logrado la corrección temporal del defecto de los fagocitos sin lograr prolongar la misma por más de seis a doce meses.<sup>6, 11, 21, 22</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que la EGC es una enfermedad poco frecuente y sus manifestaciones son poco específicas, su diagnóstico suele retrasarse lo cual empeora el pronóstico. Algunos microorganismos poco frecuentes pueden servir como marcadores de diagnóstico para que el médico sospeche la enfermedad, y así se diagnostique oportunamente y se inicie el plan de tratamiento.

No contamos con datos en la literatura nacional sobre los organismos prevalentes y cual es su comportamiento en pacientes con EGC.



## MARCO TEÓRICO

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un padecimiento hereditario poco frecuente, causada por mutaciones en los genes que codifican las subunidades del complejo enzimático del fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) oxidasa de los fagocitos, que regula la producción de superóxido y otros productos intermedios reactivos de oxígeno (PIRO) para la destrucción de los microorganismos fagocitados.<sup>1-4</sup> Los PIRO generados por NADPH oxidasa son el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el ácido hipocloroso (HOCl), oxígeno molecular, ozono y radicales hidroxilo (OH).<sup>5</sup>

La estructura de la NADPH oxidasa es compleja, está integrada por seis componentes: dos subunidades incluidas en la membrana del fagosoma ( $gp91^{phox}$ ,  $p22^{phox}$ ) y cuatro componentes citosólicos ( $p47^{phox}$ ,  $p67^{phox}$ ,  $p40^{phox}$  y dos GTPasas de bajo peso molecular  $rac2$  y  $rap1A$ ).<sup>1, 5-8</sup>

El flavocitocromo b558 es un heterodímero ( $\alpha_1\beta_1$ ), que se encarga del transporte de electrones desde NADPH a flavin adenin dinucleótido (FAD) a un grupo Hem y finalmente al oxígeno molecular para la formación del ión superóxido.<sup>6, 8-10</sup> La subunidad  $\alpha$ , también conocida como  $gp91^{phox}$  (gp por glucoproteína, 91 por un estimado del peso molecular y phox de oxidasa fagocitaria), es una proteína altamente glucosilada, con una masa molecular de 65kD, es el componente estructural principal del flavocitocromo y contiene todos los componentes de la cadena de transporte de electrones.<sup>6, 9, 10</sup>

La subunidad  $\beta$  también llamada  $p22^{phox}$ , tiene una masa molecular de 22kD, su actividad es incierta pero aparentemente es importante para la unión de las subunidades citoplasmáticas activadas.<sup>10</sup>

El complejo NADPH oxidasa se encuentra en reposo hasta que es activado por la fagocitosis o algún agonista artificial.<sup>6, 8, 10</sup> Para la activación se requiere de

la participación de las proteínas citoplasmáticas p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> y p40<sup>phox</sup> así como también de una proteína de unión GTP (guanosin trifosfato) p21rac; estas proteínas forman un complejo en el citoplasma que se transloca a la membrana enganchándose con el flavocitocromo b558.<sup>6, 8, 10</sup> El papel de p21rac es actuar como un apagador que activa y luego desactiva a la oxidasa.<sup>6, 10, 11</sup>

La función del NADPH oxidasa es la formación de anión superóxido y consecuentemente los PIRO, en la generación de estos últimos, también interviene la enzima mieloperoxidasa en cuya ausencia las bacterias no pueden ser destruidas.<sup>10</sup> La NADPH oxidasa también eleva el pH fagosomal activando a las proteinasas al alcanzar un pH de 7.<sup>10, 11</sup>

Con excepción de p40<sup>phox</sup> se han encontrado mutaciones causantes de EGC en todas las subunidades NADPH oxidasa.<sup>6, 12</sup> La presencia de estas mutaciones condiciona la falta de producción de la proteína (<sup>0</sup>), su escasa producción (<sup>-</sup>) o la producción en cantidad normal pero de calidad defectuosa (<sup>+</sup>).<sup>6</sup> La mutación del gen CYBB (X91<sup>0</sup>CGD) afecta la producción de la proteína gp91<sup>phox</sup>, esta mutación es la más común, siendo la única que se hereda ligada al cromosoma X; el fenómeno de Lyon ocurre cuando se presentan manifestaciones en mujeres por inactivación extrema de este cromosoma.<sup>6, 11, 13-15</sup> Los defectos de p47<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup> se heredan de forma autosómica recesiva, siendo este su orden de frecuencia; las mutaciones del gen que codifica para p21rac2 tiene una herencia autosómica dominante y son las menos frecuentes.<sup>6</sup>

La EGC tiene una incidencia de 1 en 250,000 nacidos vivos según datos de EEUU.<sup>11, 13, 14</sup> En México se desconoce su incidencia, sin embargo, según los registros del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo comprendido de 1970 a 2001 se identificaron doce casos.<sup>16</sup> Generalmente es diagnosticada en los dos primeros años de la vida, sin embargo hay reportes de casos diagnosticados en adultos.<sup>6, 12, 15</sup>

Puede presentarse como infecciones recurrentes con inflamación exuberante y formación de granulomas.<sup>1, 2, 6, 12</sup> El cuadro clínico característico es la

infección recurrente de piel, pulmones y tracto gastrointestinal.<sup>6, 11, 12, 14, 17</sup> Las tres formas de presentación más comunes son: linfadenitis, abscesos cutáneos y neumonía; aunque el orden de frecuencia varía según la fuente consultada.<sup>6, 11, 12</sup> Otras manifestaciones descritas son: hepatomegalia, rinitis, dermatitis, estomatitis ulcerativa, impétigo, forunculosis, diarrea crónica, osteomielitis y coriorretinitis.<sup>6, 18,</sup>  
<sup>19</sup> Los pacientes con EGC ligada al X tienen un fenotipo clínico más grave que aquellos con herencia autosómica.<sup>6, 11</sup>

Los microorganismos más comunes encontrados en pacientes con EGC son los catalasa positivos y hongos. Los organismos catalasa negativos complementan el defecto de los fagocitos con EGC proveyendo el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> faltante por lo que infectan con menor frecuencia a estos pacientes.<sup>3, 4, 6, 8, 9, 14</sup> Los gérmenes aislados con mayor frecuencia son *S. aureus sp.* y enterobacterias gram negativas como *Salmonella sp.*, *Klebsiella sp.*, *Aerobacter sp.* y *Serratia sp.*<sup>6, 11</sup> Los pacientes con EGC son particularmente susceptibles a infectarse por *Burkholderia cepacia* y otras especies de este género.<sup>1</sup> *Aspergillus sp.* es el hongo más comúnmente encontrado en pacientes con EGC.<sup>6</sup>

La otra forma de presentación es la de obstrucción de vísceras huecas (tracto gastrointestinal y genitourinario) debido a la formación de granulomas. También se ha descrito alteraciones en la cicatrización con dehiscencia de las heridas quirúrgicas y cuadros similares a la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>1, 5, 6</sup> Una posible explicación de estas manifestaciones es el hecho de que los neutrófilos de los pacientes con EGC experimentan apoptosis retardada y producen más IL-8 que los de pacientes sanos.<sup>1</sup>

El diagnóstico se realiza con la prueba de nitroazul de tetrazolio (NAT) en la que los enfermos de EGC no reducen el NAT a formasán que es un pigmento azul insoluble, mientras que los portadores de la enfermedad si reducen este colorante aunque no totalmente.<sup>20</sup> La prueba cuantitativa confirmatoria es la quimioluminiscencia que se considera el mejor método para detectar la condición de portador.

El tratamiento de EGC se debe dirigir a tres aspectos principales: la resolución de las manifestaciones iniciales, la profilaxia y la cura de la enfermedad.

Cuando las manifestaciones iniciales son de tipo infeccioso se requiere de la pronta administración de antibióticos empíricos con espectro apropiado para los microorganismos comúnmente encontrados, al aislar el germen causal el esquema antibiótico deberá ajustarse de acuerdo a los resultados de las pruebas de sensibilidad. Si las manifestaciones son causadas por la obstrucción de vísceras huecas está indicada la administración de esteroides.<sup>6, 11, 13</sup>

Respecto a la profilaxis, como punto inicial se contraindica el uso de vacunas de bacterias vivas como lo es la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) ya que su inoculación puede causar infecciones diseminadas. La quimioprofilaxis incluye antibióticos y antifúngicos (cotrimoxazol e itraconazol) además de inmunomoduladores como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por otro.

La curación de la EGC se logra con el trasplante de células madres. Hasta este momento la terapia génica ha logrado la corrección temporal del defecto de los fagocitos sin lograr prolongar la misma por más de seis a doce meses.<sup>6, 11, 21, 22</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que la EGC es una enfermedad poco frecuente y sus manifestaciones son poco específicas, su diagnóstico suele retrasarse lo cual empeora el pronóstico. Algunos microorganismos poco frecuentes pueden servir como marcadores de diagnóstico para que el médico sospeche la enfermedad, y así se diagnostique oportunamente y se inicie el plan de tratamiento.

No contamos con datos en la literatura nacional sobre los organismos prevalentes y cual es su comportamiento en pacientes con EGC.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aunque es una enfermedad infrecuente, el médico de primer contacto y el pediatra son piedra angular para el diagnóstico temprano con el fin de evitar complicaciones que pongan en peligro la vida.

Las condiciones ambientales como lo son gérmenes oportunistas y patógenos, el patrón de resistencia bacteriana, estado del hospedero y otros son diferentes en las diversas regiones geográficas

## **OBJETIVO**

Describir la frecuencia y curso clínico de las infecciones en niños con diagnóstico de EGC (corroborada por la prueba de NAT y quimioluminiscencia) que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las manifestaciones clínicas de EGC.
- Describir el comportamiento clínico de las infecciones más frecuentes en pacientes con EGC.
- Describir el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los diferentes gérmenes aislados de los pacientes con EGC.
- Describir la respuesta al tratamiento y desenlace de cada proceso infeccioso en niños con EGC.

## **MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo.

### **Población elegible**

Niños que acuden al HIMFG con diagnóstico de EGC.

Las variables a estudiar serán:

- Datos demográficos.
- Datos clínicos de la enfermedad y las infecciones más frecuentes.

Estrategia de búsqueda de casos: se utilizó la base de datos del Departamento de Archivo Clínico y los registros del Laboratorio de Inmunología que incluyeran pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria o EGC, durante el periodo de enero de 1990 a marzo de 2007.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Inclusión:

- Menores de dieciocho años
- Diagnóstico definitivo de EGC
- Que lleven seguimiento por el HIMFG

Exclusión

- No contar con el expediente clínico

Eliminación

- Diagnóstico dudoso de EGC.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron cinco pacientes del sexo masculino, con una edad de inicio de los síntomas característicos de esta enfermedad de 3 meses a 7 años (con una mediana de 3 años 3 meses). La edad de inicio al diagnóstico osciló entre 10 meses a 10 años 6 meses (mediana 5 años 4 meses). Ninguno de los pacientes tuvo antecedentes de consanguinidad en los padres.

Dos de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de EGC (cuadro 1); en dicho cuadro se describen las manifestaciones iniciales, edad al diagnóstico y tiempo de retraso. No se reportaron manifestaciones obstructivas a ningún nivel, ni tampoco asociación con enfermedades autoinmunes. Tres pacientes tuvieron estudio histopatológico y a uno de ellos se le realizaron dos biopsias (cuadro 2).

Cuadro 1. Resumen pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, HIMFG 1990-2007.

Paciente	Sexo	AHF	Manifestación inicial	Edad de primer síntoma (meses)	Evento infeccioso a su diagnóstico	Retraso diagnóstico (meses)	Nitroazul de tetrazolio
1	Masculino	Ninguno	Absceso en piel	84	Neumonía	34	Positivo
2	Masculino	Ninguno	Neumonía	72	Neumonía por tuberculosis	54	Positivo
3	Masculino	+Hermano	Linfadenopatía	9	Linfadenopatía	16	Positivo
4	Masculino	Tío materno	Absceso en piel	31	Neumonía	10	Positivo
5	Masculino	Ninguno	Linfadenopatía	3	Infección de vías urinarias	7	Positivo

Cuadro 2. Estudios histopatológicos en pacientes con EGC, HIMFG 1990-2007.		
Paciente	Región	Resultado
1	Pulmón	Inflamación granulomatosa crónica
	Ganglio cervical	Linfadenitis granulomatosa crónica
3	Pulmón	Inflamación crónica
5	Ganglio cervical	Linfadenitis granulomatosa crónica

A los pacientes 1 y 3, debido a un cuadro clínico sugestivo de tuberculosis se les indicó tratamiento antifímico (uno de ellos con una reacción en cadena de la polimerasa –PCR- positiva para *Mycobacterium tuberculosis* en un broncoaspirado e imágenes radiológicas sugestivas) (Fig 1).

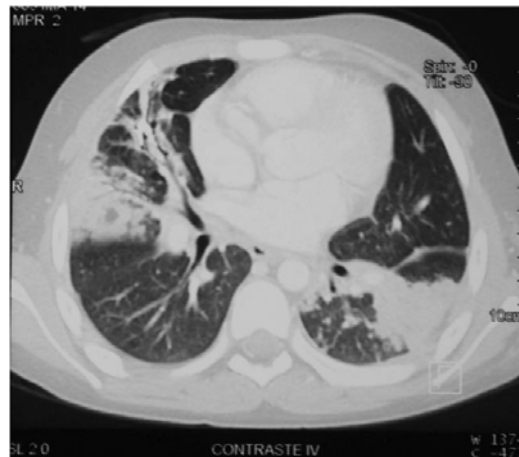


Figura 1. Paciente con EGC.

El diagnóstico de EGC se corroboró en todos los pacientes con una prueba de NAT, así como quimioluminiscencia (cuadro 3). No contamos con estudios genéticos en ninguno de los pacientes estudiados ni con los datos cuantitativos de la quimioluminiscencia del paciente 2.



Cuadro 3. Resultados de la prueba de nitroazul de tetrazolio y quimioluminiscencia en pacientes con EGC, HIMFG 1990-2007.								
	Caso		Testigo		Caso		Testigo	
	Porcentaje reducción	Estímulo (D.O.)	Porcentaje reducción	Estímulo (D.O.)		Estímulo (mV)		Estímulo (mV)
Paciente 1	0.066	0.124	0.188	0.430	1.670	3.50	4.400	123.00
Madre 1	0.123	0.350	0.168	0.508	3.500	98.00	3.140	147.60
Paciente 3	0.037	0.064	0.109	0.287	0.972	67.00	0.988	769.00
Madre 3	0.102	0.162	0.250	0.314	31.000	56.00	197.000	575.00
Paciente 4	0.085	0.192	0.192	0.314	1.829	19.82	1.930	507.96
Madre 4	0.087	0.170	0.170	0.280	14.000	128.19	231.500	628.00
Paciente 5	0.062	0.076	0.144	0.265	1.700	1.83	13.110	754.52
Madre 5	0.090	0.179	0.184	0.379	8.960	283.55	47.530	1164.00

En el cuadro 4 se mencionan los sitios de infección y los microorganismos identificados en cada una de ellas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Cuadro 4. Infecciones y aislamientos en cinco pacientes con EGC, HIMFG 1990-2007.						
Enfermedades	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Total
Neumonía	<b>1</b> - <i>B. cepacia</i>	<b>2</b> -SA - <i>E. cloacae</i> y <i>M. tuberculosis</i> *	<b>4</b> -SA	<b>1</b> - <i>B. cepacia</i>		<b>8</b>
Piel	<b>1</b> -SA		<b>1</b> -SA	<b>1</b> -SA		<b>3</b>
Linfadenitis			<b>1</b> -SA		<b>2</b> -SA	<b>3</b>
OMA			<b>2</b> -SA		<b>1</b> -SA	<b>3</b>
Gastroenteritis			<b>3</b> - <i>Salmonella</i> grupo D			<b>3</b>
Bacteremia			<b>1</b> - <i>Salmonella</i> grupo D		<b>1</b> - <i>Salmonella</i> grupo D	<b>2</b>
Fungemia		<b>1</b> - <i>Aspergillus</i> spp			<b>1</b> - <i>Aspergillus</i> spp	<b>2</b>
Pielonefritis		<b>1</b> - <i>M. tuberculosis</i>				<b>1</b>
Apendicitis			<b>1</b> -SA			<b>1</b>
IVU					<b>1</b> - <i>P. aeruginosa</i>	<b>1</b>
Total	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>27</b>

\*Por PCR

IVU = infección de vías urinarias

OMA = otitis media aguda

SA = sin aislamiento

Se identificó un caso de pielonefritis diagnosticada como tuberculosis renal antes del diagnóstico de EGC.

En cuanto al tratamiento profiláctico, cinco pacientes recibieron cotrimoxazol (uno presentó alergia a las sulfas por lo que se utilizó cefalotina), cuatro pacientes recibieron itraconazol, cuatro pacientes recibieron interferón gamma y a uno de ellos se le indicó factor de transferencia.

A la fecha de última consulta todos los pacientes permanecen vivos.

## DISCUSIÓN

La EGC es una enfermedad rara, manifestada por la presencia de infecciones recurrentes que ponen en peligro la vida. En la revisión de la literatura se encontró un informe mexicano de García-Cruz cols<sup>16</sup> que reportan doce casos en nuestro país durante el periodo comprendido entre 1997 y 2001.

En el HIMFG en un periodo de diecisiete años, identificamos cinco casos, corroborándose la poca frecuencia de esta enfermedad, considero que los pediatras al no tener experiencia con esta enfermedad podrían no identificar los casos y por lo tanto favorecer que la misma pueda ser subdiagnosticada.

En este reporte todos los pacientes fueron del sexo masculino.

La quimioluminiscencia de las madres demostró el estado de portador, no pudiéndose corroborar esto en un paciente por no contar con el resultado cuantitativo.

Podríamos asumir que nuestros pacientes presentaron el defecto genético ligado al cromosoma X. Esto esta acorde con lo reportado en la literatura mundial; Liese y cols<sup>15</sup> reportaron en una serie de once pacientes adultos, que diez fueron hombres y una mujer pudiendo corroborar herencia ligada al X en ocho de ellos. Winkelstein y cols<sup>14</sup> reportaron una serie de 368 pacientes, de los cuales 316 (85.8%) fueron masculinos y 52 (14.2%) femeninos, identificando la herencia ligada al X en 259 de los pacientes (70.3%), de los cuales dos eran mujeres que tuvieron el fenómeno de Lyon antes descrito.

En el HIMFG la edad al diagnóstico fue en promedio de 5 años 4 meses (con límites de 10 meses a 10 años 6 meses). En general en la literatura la edad al diagnóstico es muy parecida a lo referido en nuestro reporte; en la serie de Winkelstein y cols,<sup>14</sup> (en Estados Unidos de Norteamérica), reportan que la mayoría de los pacientes (76%), fueron diagnosticados antes de los cinco años de

edad, 10% antes de los veinte años y 4% después de los veinte años; en la serie de Liese y cols,<sup>15</sup> (en Alemania), once pacientes fueron diagnosticados a una edad promedio de veinticinco años y en estos dos reportes, la mayoría de los pacientes tuvieron manifestaciones tempranas de la enfermedad. Comparando nuestros resultados con los de otros países en vías de desarrollo - donde las condiciones sociales pudieran ser más parecidas a las de nuestros pacientes -, encontramos que en una serie brasileña<sup>23</sup> la edad de diagnóstico osciló entre un año a dieciséis años (con una mediana 1 año 1 mes), en otra serie iraní,<sup>12</sup> la edad osciló de 2 meses a 20 años (con una mediana 5 años 6 meses). Con lo que pareciera que existe un retraso en el abordaje diagnóstico en este tipo de pacientes.

Varias explicaciones surgen para justificar lo anterior; una explicación es que nuestro centro hospitalario es un centro de referencia nacional, por lo que quizás se atienden a pacientes que no pudieron ser diagnosticados o tratados en otros lugares de la República, para finalmente ser enviados a esta institución; otra es que exista un desconocimiento del cuadro clínico sugestivo de EGC lo que favorecería el retraso diagnóstico, y finalmente algunos de estos pacientes pudieran ser atendidos en centros de segundo nivel de atención por enfermedades infecciosas comunes que pueden responder a tratamientos convencionales.

La manifestación de inicio más frecuente en este reporte, fueron adenopatías, abscesos en piel y neumonía complicada. Las series en otros países, muestran el mismo tipo de infecciones o de datos clínicos iniciales<sup>12, 14, 15, 17, 23, 24</sup> así como de complicaciones posteriores al diagnóstico, siendo la neumonía el evento infeccioso más común que puede causar la muerte del paciente.<sup>14, 23, 24</sup> Es importante resaltar que la mayoría de estas manifestaciones salen del contexto de lo habitual; en esta serie encontramos un paciente con una absceso en piel posterior a un trauma menor y un lactante con un absceso pilonidal y neumonías complicadas. De igual importancia es el sospechar EGC cuando nos encontramos con microorganismos atípicos, como lo es *Burkholderia cepacia* o infección por *Aspergillus*, y recordar que en los padecimientos infecciosos que presentan los

pacientes con EGC lo que predomina son los causados por microorganismos catalasa positivos.<sup>6, 11</sup>

Es evidente que en países como el nuestro, donde la tuberculosis tiene una alta prevalencia, tenemos que ser cautelosos en no subdiagnosticar EGC, ya que como nos podemos dar cuenta en los resultados de biopsias de nuestros pacientes, en los tres se reportó inflamación crónica granulomatosa, lo que puede llevarnos erróneamente al diagnóstico de tuberculosis. Por lo que es importante interrogar todos los antecedentes familiares, así como la historia de infecciones previas. Levine y cols,<sup>2</sup> reportan en un estudio de treinta y dos pacientes con EGC el estudio de ochenta y ocho biopsias, concluyendo que lo que se puede observar más comúnmente es inflamación crónica con o sin la presencia de granulomas, y que la presencia de abundantes macrófagos pigmentados debe alertarnos para sospechar EGC.

Como parte del espectro clínico de EGC, está descrita la formación de granulomas a diferentes niveles, provocando sintomatología asociada a obstrucción sobre todo de vísceras huecas, principalmente en tracto gastrointestinal y en tracto urinario.<sup>11, 25</sup> En este reporte no se encontró sintomatología obstructiva. Liese y cols<sup>7</sup> reportaron que esta complicación ocurre en el 5% de los pacientes con EGC, y que es una complicación de pacientes de mayor edad y con actividad residual del complejo NADPH oxidasa; siendo esta quizás una explicación de por qué en nuestros pacientes no encontramos este tipo de dato clínico.

Todos nuestros pacientes, cuentan con estudios de laboratorio compatibles con anemia así como hipergammaglobulinemia, que son datos identificados desde las primeras descripciones de EGC.<sup>23</sup>

El tratamiento profiláctico empleado en los pacientes de nuestro reporte es similar a lo registrado en la literatura mundial, con el empleo de cotrimoxazol, itraconazol e interferón gamma. Gallin y cols<sup>26</sup> en un estudio doble ciego, aleatorizado y con grupo control, demostraron que la profilaxis con itraconazol es

efectiva y bien tolerada para la reducción de la frecuencia de infecciones fúngicas. Existe controversia en cuanto al uso de interferón gamma, Marciano y cols<sup>27</sup> concluyeron que su empleo es seguro y que reduce persistentemente la mortalidad y frecuencia de infecciones graves. Sin embargo no hay estudios donde se evalúe el efecto del interferón gamma en pacientes con EGC relativamente asintomáticos contra pacientes con EGC que se encuentran con deterioro crónico de su estado de salud, además de que es un medicamento costoso, de aplicación difícil y con efectos adversos.<sup>22</sup>

Ninguno de nuestros pacientes ha sido sometido a algún procedimiento de cura definitiva, como lo es el trasplante de médula ósea. Está bien descrito que en pacientes con EGC, el trasplante de médula ósea es una excelente opción cuando se cuenta con un donador relacionado con antígeno leucocitario humano idéntico,<sup>22, 28</sup> aunque no hay consenso en cuanto al mejor momento para la realización del trasplante. De igual forma, ninguno de los pacientes de esta serie ha sido sometido a terapia génica.

## CONCLUSIONES

Se debe estudiar a cualquier paciente con una infección inusual o con presencia de granulomas, así como historia de infecciones recurrentes, para descartar algún defecto de los granulocitos.

El diagnóstico oportuno de enfermedad granulomatosa crónica permite instaurar un tratamiento profiláctico oportuno, lo cual es importante para evitar complicaciones.

La prueba de nitroazul de tetrazolio no descarta por completo el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica, por lo que siempre se deberá corroborar con un estudio de quimioluminiscencia.

El cuadro clínico en pacientes mexicanos, no varía respecto a pacientes reportados en otras series de diferentes países; así como tampoco varía la flora microbiana.

Debido a la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país, debemos ser cautelosos en no subdiagnosticar enfermedad granulomatosa crónica, dado lo parecido que pueden ser los cuadros clínicos y los hallazgos histopatológicos de estos pacientes.

Todo paciente con enfermedad granulomatosa crónica debe recibir profilaxis con cotrimoxazol e itraconazol, aún cuando no esta claro en que pacientes se debe iniciar interferón gamma.

## REFERENCIAS

1. Malech HL HD. Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. *Curr Opin Hematol* 2007;14:29-36.
2. Levine S SV, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology* 2005;47:508-16.
3. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
4. Kottlilil S, Malech HL, Gill VJ, Holland SM. Infections with *Haemophilus* species in chronic granulomatous disease: insights into the interaction of bacterial catalase and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. *Clin Immunol* 2003;106:226-30.
5. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 2004;16:42-7.
6. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2000;122:1-9.
7. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 2000;137:687-93.
8. Verhoeven AJ. The NADPH oxidase: lessons from chronic granulomatous disease neutrophils. *Ann N Y Acad Sci* 1997;832:85-92.
9. Clark RA. Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 2:S309-17.
10. Segal AW, Shatwell KP. The NADPH oxidase of phagocytic leukocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1997;832:215-22.
11. Dinauer MC. Chronic granulomatous disease and other disorders of phagocyte function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:89-95.
12. Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:253-9.
13. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:578-84.



14. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
15. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1996;347:220-3.
16. García-Cruz ML CR, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;11:48-66.
17. Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000;120:351-5.
18. Curnutte JT. Chronic granulomatous disease: the solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:S2-15.
19. Walther MM, Malech H, Berman A, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992;147:1314-8.
20. Quie PG. Chronic granulomatous disease of childhood: a saga of discovery and understanding. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:395-8.
21. Leung T, Chik K, Li C, Shing M, Yuen P. Bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease: long-term follow-up and review of literature. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:567-70.
22. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008;140:255-66.
23. Carnide EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:5-9.
24. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int* 1999;41:589-93.
25. Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis* 2006;8:637-44.
26. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22.
27. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.

28. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100:4344-50.