



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y  
MOLECULARES EN PACIENTES CON  
SOSPECHA DE ENFERMEDAD  
GRANULOMATOSA CRÓNICA NO  
CLÁSICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DEL 2019-2021.**

PRESENTA:  
DR. RICARDO RIOJA VALENCIA

TUTOR DE TESIS:  
DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA



CDMX 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

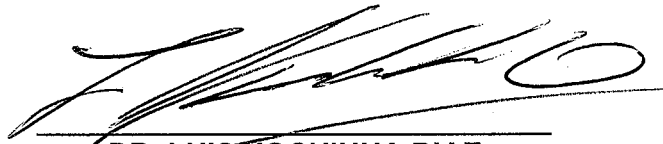
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

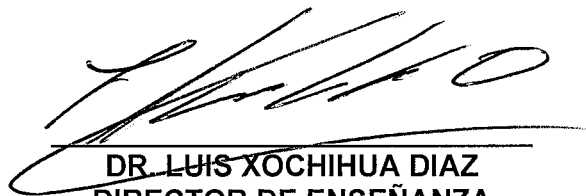
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



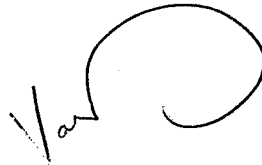
**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES EN PACIENTES CON  
SOSPECHA DE ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA NO  
CLÁSICA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
DEL 2019-2021”**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA  
TUTOR DE TESIS**



**INDICE.**

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>Marco teórico.....</b>             | <b>3</b>  |
| <b>Planteamiento de problema.....</b> | <b>10</b> |
| <b>Justificación.....</b>             | <b>11</b> |
| <b>Objetivos.....</b>                 | <b>11</b> |
| <b>Material y métodos.....</b>        | <b>11</b> |
| <b>Tabla de Variables.....</b>        | <b>12</b> |
| <b>Tamaño de muestra.....</b>         | <b>14</b> |
| <b>Plan estadístico.....</b>          | <b>14</b> |
| <b>Resultados.....</b>                | <b>15</b> |
| <b>Análisis.....</b>                  | <b>37</b> |
| <b>Conclusiones.....</b>              | <b>38</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>              | <b>39</b> |

## **MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES**

#### **Inmunodeficiencias Primarias**

Los errores innatos de la inmunidad (EII) son desordenes genéticos que afectan diferentes componentes de las respuestas inmunológicas y adaptativas, se manifiestan cómo susceptibilidad a infecciones, inflamación, alergias, autoinmunidad y neoplasias. En la página de LASID (Latin American Society for Inmunodeficiencies) se reportaron 8865 IDP en octubre del 2021, noviembre de 2021 se reportaron 8884 y en julio 2023 9539 lo que demuestra incremento en el diagnóstico de estas enfermedades. El 22.2% de todos los casos reportados en LASID fueron de México, otros países que se incluyeron fueron Argentina, Chile, Brasil, Colombia <sup>(1)</sup>

Los hallazgos clínicos de diferentes EII se sobreponen en gran cantidad de casos <sup>(2)</sup>. La secuenciación de nueva generación es una nueva tecnología que permite demostrar la asociación, entre nuevas variantes genéticas y cuadros clínicos en los cuales no hay una explicación de que molécula está alterada <sup>(3)</sup>. Con esta nueva técnica se han descrito a la fecha aproximadamente 500 diferentes EII, en cada una de ellas se ha descrito un gen con una variante patogénica (mutación). Como ejemplo está la EII denominada síndrome de Hiper IgE, la cual era sólo una descripción clínica de diversos signos y síntomas, sin embargo, en el 2007 se describió que la presencia de variantes patogénicas en el gen que codifica para la molécula STAT3 eran responsables de este. A partir de esta descripción, la investigación de esta asociación genotipo-fenotipo ha aumentado exponencialmente <sup>(1)</sup>. En el año 2018 con la secuenciación de nueva generación se ha otra descrito otra EII, denominada enfermedad granulomatosa crónica no clásica, las variantes patogénicas se encuentran en los genes *CYBC1* y *NCF4*, y el cuadro clínico se caracteriza por infecciones e inflamación. <sup>(2)</sup>

#### **Enfermedad granulomatosa crónica.**

En 1954 Janeway describió 2 casos clínicos de pacientes con una enfermedad que denominó enfermedad granulomatosa crónica (EGC), su caracterización molecular se ha hecho en las siguientes décadas. Actualmente sabemos que la

enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por infecciones graves y recurrentes por hongos y bacterias, además de presentar manifestaciones inflamatorias. En una cohorte de América Latina, se incluyeron 71 pacientes que no solo habían tenido infecciones bacteriana, por hongos, sino también micobacterias (4). Los defectos moleculares que se creía eran los únicos que producían cuadro clínico eran las siguientes subunidades de la NADPH oxidasa, gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup> (5).

### **DEFICIENCIA DE p40<sup>phox</sup> Y Eros**

En el año 2009 la Dra. M. Dinauer, experta en el estudio del complejo enzimático de la NADPH oxidasa, describió que p40<sup>phox</sup> está deficiente por una variante patogénica en el gen *NCF4* y que el cuadro clínico es predominantemente inflamatorio, diferente de las descripciones clínicas, de la deficiencia de las otras subunidades de la NADPH (6). En el año 2018 dos diferentes grupos de investigación liderados por Thomas D.C y Arnadottir, describieron otra nueva deficiencia de uno de los componentes del complejo enzimático NADPH oxidasa, específicamente Eros (de sus siglas en inglés *Essencial for Reactive Oxygen Species*), que al igual que la deficiencia de p40<sup>phox</sup> se manifiesta predominantemente con inflamación como enfermedad inflamatoria intestinal (7)(8). En el año 2019 la Dra. Mary Dinauer propone acuñar el termino enfermedad granulomatosa crónica no clásica para la deficiencia de p40<sup>phox</sup> y de Eros, con el fin de enfatizar la mayor de frecuencia de síntomas inflamatorios (9). Por lo anterior en este protocolo nosotros denominaremos a la deficiencia de p40<sup>phox</sup> y de Eros como enfermedad granulomatosa crónica no clásica.

### **Epidemiología.**

La EGC se diagnostica en la mayoría de los casos, en los primeros 3 años de vida. La incidencia estimada a nivel mundial de la EGC es de 1 en ~ 120 000 a 250 000 recién nacidos vivos. Las cohortes estadounidenses y europeas con 368 y 429 pacientes respectivamente, son las más grandes reportadas hasta la fecha. (10,11)

La cohorte mexicana, estudio 93 pacientes, cuentan con características similares a las cohortes de otros países, pero se encontró un gran número de mutaciones en *CYBA* y *NCF2*, y como en las demás grandes cohortes reportadas no había casos por p40<sup>phox</sup> o por Eros (12).



A nivel internacional, según el tipo de herencia, la EGC Ligada al cromosoma X, secundario a un defecto en  $gp91^{phox}$  es más frecuente con 65-70%, sin embargo, la herencia Autosómica Recesiva de EGC se ha reportado más frecuentemente en regiones del mundo con tasas altas de consanguinidad, como en los países árabes, Israel e India<sup>(13,14)</sup>.

En la literatura, solamente encontramos 36 casos reportados sobre EGC no clásica. <sup>(15, 16,17)</sup>

### **Fisiopatología.**

#### **COMPLEJO DE LA NADPH OXIDASA**

La NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de 5 subunidades; el componente unido a membrana es un heterodímero llamado flavocitocromo b558, es el núcleo catalítico de la enzima, está conformado por  $gp91^{phox}$  y  $p22^{phox}$  codificado por el gen ligado a X, *CYBB* y por el gen autosómico, *CYBA* respectivamente. Los otros componentes de la NADPH oxidasa son  $p40^{phox}$ ,  $p47^{phox}$  y  $p67^{phox}$ , que es la parte reguladora del complejo enzimático codificada por los genes autosómicos *NCF4*, *NCF1* y *NCF2* respectivamente <sup>(9)</sup>. Eros se requiere para la expresión de  $gp91^{phox}$  y  $p22^{phox}$ . Se describió recientemente y aún no se entiende completamente la función <sup>(18)</sup>. El componente de membrana y el citosólico no interactúan en condición basal, sino hasta que ocurre la activación de la fagocitosis, donde se ensamblan y generan superóxido ( $O_2^-$ ) en el fagosoma. Este  $O_2^-$  es subsecuentemente convertido en peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS de sus siglas en inglés Reactive Oxygen Species) que juntos contribuyen a la destrucción de microorganismos fagocitados. <sup>(2,19)</sup>

#### **SUBUNIDADES IMPLICADAS EN LA EGC NO CLÁSICA SUBUNIDAD**

##### **$p40^{phox}$**

$p40^{phox}$  es un polipéptido de 339 aminoácidos, citosólico que en condiciones basales se encuentra unido a  $p67^{phox}$ , es codificado por el gen *NCF4* localizado en el cromosoma 22q13.1, está compuesto por 9 exones, tiene un peso molecular de 18 kb, tiene 3 dominios, PX (phox homology) 19-140 aas, PB1 285-306 aas y SH3 175-306 aas. El dominio SH3 de  $p40^{phox}$  tiene una homología del 30% con el dominio SH3 de  $p47^{phox}$  y  $p67^{phox}$ , SH3 interactúa con el dominio C-PRR (C-terminal prolinerich región) de  $p47^{phox}$ . <sup>(15)</sup> Una función de

p40<sup>phox</sup> es mejorar la translocación de p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup> a la membrana, este efecto se demostró que fue más importante cuando la fagocitosis se activaba a través de un receptor acoplado a proteína G (15,20). Su expresión es independiente de las demás subunidades de NADPH oxidasa. Se ha identificado en células derivadas de médula ósea como neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, megacariocitos, linfocitos B y T (6).

### **Eros**

Eros, acrónimo de esencial para especies reactivas de oxígeno (esencial for reactive oxygen species), es una proteína transmembrana de 187 aminoácidos, tiene la función de chaperona, es codificada por el gen *CYBC1* localizado en el cromosoma 17q25.3 está compuesto por 9 exones, la expresión de esta proteína es necesaria para regular la degradación del dímero gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup> en el retículo endoplásmico rugoso. Se ha identificado en células derivadas de médula ósea particularmente neutrófilos, monocitos y macrófagos (7,21).

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE p40<sup>phox</sup>**

Como ya comentamos previamente la Dra. Dinauer publicó en el año 2009 el primer caso de deficiencia de p40<sup>phox</sup>. Describió en un paciente de 3 años con colitis granulomatosa, un defecto en la producción ROS y una disfunción en la eliminación de *S. aureus*. En análisis genético mostró 2 variantes patogénicas heterocigotas en el gen *NCF4*. La primera en el alelo paterno, una duplicación en el exón 3 que produce un cambio del marco de lectura y un codón prematuro de paro K52RfsX79, la segunda en el alelo materno, una mutación puntual de R105Q en el dominio de unión de PX a PI3P. Ambas mutaciones producen una reducción de la actividad de la NADPH oxidasa inducida por la fagocitosis en neutrófilos (15).

Diez años después de la primera descripción de la deficiencia de p40<sup>phox</sup>, dos grupos de investigación en el campo de las inmunodeficiencias, en el ADN de múltiples pacientes con un cuadro clínico altamente sugestivo de una inmunodeficiencia primaria, en los que no se había detectado un defecto molecular previamente descrito, fueron sometidos a la secuenciación y análisis de su exoma. Encontraron 24 pacientes con deficiencia de p40<sup>phox</sup>. (15)

Los 24 pacientes originarios de diferentes países, eran de 12 familias y compartían varias características clínicas. De los 24 casos, el 50% presentó lesiones cutáneas como lesiones lupus-like y lupus discoide y otro 50% presentó manifestaciones gastrointestinales granulomatosas; otras manifestaciones fueron úlceras orales, abscesos, granulomas, periodontitis, gingivitis, esofagitis y gastritis. Un paciente presentó enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn con fistula o absceso perianal, requirió terapia inmunosupresora y colectomía total. Otro 15% tuvo infecciones pulmonares asociadas a enfermedad intersticial pulmonar con buena respuesta a esteroides, lo que sugirió un componente predominantemente inflamatorio <sup>(15)</sup>.

En el análisis microbiológico de las lesiones cutáneas se encontró *S. aureus*, un paciente presentó infección diseminada por histoplasmosis, once pacientes fueron vacunados con la vacuna BCG y sólo uno desarrolló linfadenitis, el mismo paciente posteriormente desarrollo meningitis por *Mycobacterium avium*. Cuatro niños permanecieron asintomáticos, a pesar de que se encontró que tenían mutación en el gen *NCF4*, lo cual demuestra la penetrancia clínica incompleta de la deficiencia de p40<sup>phox</sup>, al menos hasta la adolescencia. <sup>(15)</sup>

A través de la secuenciación del exoma identificó nueve variantes patogénicas homocigotas en el gen *NCF4*, dos afectaban los sitios de empalme, tres de sentido erróneo, una sin sentido, una deleción y una variante heterocigota del sitio de empalme; los 4 pacientes asintomáticos eran portadores de mutaciones bialélicas. La mutación más frecuente fue R105Q, en el exón IV, que repercute en la síntesis del dominio PX. <sup>(15)</sup>

En la cohorte de 24 pacientes con mutaciones en *NCF4* muestran que el fenotipo clínico se caracteriza por infecciones menos severas y más manifestaciones inflamatorias en relación con la EGC clásica. <sup>(15)</sup>

En el 2019 Mathew Wright *et al.* reportaron a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano VEO-IBD (de sus siglas en inglés very early onset inflammatory bowel disease) con manifestaciones severas, requirió hemicolectomía y administración de anti TNF- $\alpha$  (Infliximab) sin respuesta terapéutica. El deterioro clínico aumentó y presentó complicaciones infecciosas por el uso de infliximab. Se realizó secuenciación de nueva generación de 27 genes que ya habían sido implicados en la VEO-IBD, con lo que se evidenció deficiencia de la subunidad p40<sup>phox</sup>, secundaria a una

mutación homocigota c.179G>A en el gen *NCF4* y disminución de la producción de ROS producidos por la NADPH oxidasa. <sup>(22)</sup> En el año 2023 se describió un paciente con deficiencia de p40<sup>phox</sup> y autoinmunidad sin infecciones. <sup>(17)</sup>

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE Eros**

El primer caso de deficiencia de Eros fue reportado por Thomas *et al* en el año 2018, se describió un paciente de 11 años con diferentes manifestaciones inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, en él se demostró un defecto sustancial en la producción de ROS. Las manifestaciones clínicas del paciente comenzaron a los 2 meses con un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna BCG. Él permaneció asintomático hasta los 8 años, presentó infecciones pulmonares recurrentes, tonsilitis, faringitis y fiebre con linfopenia. Se realizó la prueba 1,2,3 dihidrorrodamina (DHR) y se demostró una falta de producción de ROS con estímulos forbol miristato acetato (PMA) y zimosán. A los 11 años presentó síndrome de activación macrofágica refractario al tratamiento con ciclosporina y esteroides. Se curó con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Previo al trasplante se evidenció inflamación granulomatosa en pulmones y médula ósea sin evidencia de infección. El análisis genético de su exoma demostró que el paciente tenía una mutación homocigota en el sitio de empalme del gen *CYBC1*. Este caso evidenció que la deficiencia de Eros es la causa de la enfermedad granulomatosa crónica. <sup>(15)</sup>

También en el 2018 Arnadottir *et al.* describieron la deficiencia de Eros por mutación en *CYBC1* en una cohorte de 8 pacientes. <sup>(7)</sup>

Dos hermanos fueron diagnosticados a los 7 y 9 años con enfermedad de Crohn. El hermano menor tuvo historia de linfadenitis e inflamación de la órbita a los 5 años. Ambos tuvieron infecciones bacterianas recurrentes perinasales y una herida activa en la boca con un aislamiento de *Burkholderia cepacia*. Por lo anterior se sospechó en EGC, la cual se confirmó con la prueba de 1,2,3 DHR con PMA. Por la falta de respuesta al tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn se les realizó a ambos hermanos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El análisis de la secuenciación del exoma mostró una mutación homocigota en el gen *CYBC1*, p. Tyr2\*. Los padres y sus tres hermanos sanos fueron portadores heterocigotos de la mutación. <sup>(7)</sup>

Posteriormente los investigadores se preguntaron si este defecto estaba presente en otros pacientes con un cuadro clínico similar pero sin un diagnóstico molecular definido, para esto fueron a una base de datos de pacientes islandeses en los que además de tener su historia clínica, se tenía su ADN. Localizaron a aquellos con colitis, infecciones, talla baja y una deficiencia en la producción de ROS, a todos se les buscó la mutación. Encontraron 6 individuos homocigotos para la misma mutación p. Tyr2\* en el gen *CYBC1*<sup>(7)</sup>. Las características clínicas de estos otros 6 pacientes fueron las siguientes, tres pacientes tuvieron colitis diagnosticada como enfermedad inflamatoria intestinal, dos tuvieron colitis granulomatosa y otra enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn. Todos tenían además historia de infecciones de repetición como infecciones de mucosas por *Burkholderia cepacia*, septicemia por *Candida*, infección por *Legionella* y tuberculosis miliar. Otro presentó a los 30 años infección neumocócica invasiva y fibrosis intersticial pulmonar como una complicación inflamatoria. Es de resaltar que no hubo infecciones por *S. aureus* y *Aspergillus*, características típicas de la EGC no clásica.<sup>(7)</sup>

En el año 2023 se describió una paciente con mutación en *CYBC1* y un cuadro con síntomas inflamatorios predominantes sobre los infecciosos.<sup>(16)</sup>

## **HALLAZGOS ANORMALES EN LA PRODUCCIÓN DE ROS EN LA EGC NO CLÁSICA**

En las inmunodeficiencias primarias, se aconseja el uso de técnicas genéticas para su diagnóstico confirmatorio, pero el estándar de oro para el diagnóstico de la EGC clásica es la prueba de DHR, que cuantifica a través de un citómetro de flujo la producción de ROS intracelulares después de la estimulación con PMA. Para la deficiencia de *p40<sup>phox</sup>* la deficiencia de ROS se hace evidente con la técnica de DHR usando como estímulo zimosán, estafilococo o fMLF (de sus siglas en inglés N-Formylmethionyl-leucylphenylalanine), ya que con PMA la producción de ROS es normal<sup>(6,15)</sup>.

En los casos de Eros existe una producción residual de ROS, Thomas *et al* demostraron que para hacer evidente la deficiencia de ROS es necesario usar como estímulo el *S. aureus*<sup>(3)</sup>.

La deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros son errores innatos de la inmunidad recientemente descritas y hasta dónde es de nuestro conocimiento no se ha reportado ningún caso de EGC no clásica en México.

### ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) no clásica es una enfermedad recientemente descrita en pacientes de todo el mundo. En la literatura se han reportado únicamente 36 casos de EGC no clásica, sin embargo, hasta donde es de nuestro conocimiento no se han reportado casos similares en México, actualmente se desconoce en qué región del mundo sea más frecuente, pacientes con consanguinidad y endogamia tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad. La causa de esta enfermedad es una mutación en los genes *NCF4* y *CYBC1*. Las características clínicas, diagnósticas y pronósticas son diferentes a la EGC clásica. La EGC no clásica el inicio es en la adolescencia o en la edad adulta, las principales manifestaciones son inflamatorias, también hay infecciones, pero son menos graves y recurrentes, las bacterias predominan sobre los hongos. Al conocer, que los pacientes padecen esta enfermedad ¿Se podrá realizar un cambio en su pronóstico?

### ***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

¿Cuáles son las principales características clínicas y moleculares entre la enfermedad granulomatosa crónica clásica y la no clásica?

### ***JUSTIFICACION***

La detección de formas no clásicas de EGC mediante la técnica DHR modificada y la caracterización molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros en pacientes pediátricos mexicanos con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica permitirá conocer la existencia de esta enfermedad en México. El conocimiento permitirá un tratamiento oportuno en los pacientes diagnosticados, permitiendo modificar en el número de hospitalizaciones, tratamientos no justificados, mejoría de pronóstico y asesoría genética, esto disminuiría los costos para las familias y la institución. Además, la caracterización de las mutaciones de los genes blanco nos ayudará a hacer una correlación fenotipo-genotipo y observar

el comportamiento de esta enfermedad en México y compararlo con los casos reportados a nivel internacional. También estos resultados servirán para investigaciones posteriores, como la caracterización molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros.

## **OBJETIVOS.**

### **1. Objetivo general**

Describir la frecuencia, características clínicas y moleculares de las formas no clásicas de EGC en pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo en el Instituto nacional de pediatría del 2019-2021.

### **1. Objetivos específicos**

Describir la frecuencia de la EGC no clásica en el Instituto nacional de pediatría  
Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico establecido.

Caracterización molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros en los pacientes con resultado anormal de DHR.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio).**

Retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal

### **b) Universo de estudio (población a estudiar):**

a. **-Criterios de inclusión.** Pacientes menores de 18 años de cualquier sexo, tratados externa o internamente en el Instituto Nacional de Pediatría, con sospecha de enfermedad granulomatosa crónica no clásica

**-Criterios de exclusión.** Pacientes que no cuenten con clínica compatible y que no cuenten con expediente clínico completo

**c) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.**

Se necesitan Pacientes mexicanos internos y externos del Instituto Nacional de Pediatría durante el 2019-2021 que cumplan con la sospecha de la EGC no clásica.

**Tabla de Variables**

| <b>Variable</b>      | <b>Definición conceptual</b>  | <b>Tipo variable</b>           | <b>de</b> | <b>Unidad de medición</b> |
|----------------------|---|--------------------------------|-----------|---------------------------|
| Edad                 | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.  | Cuantitativa discreta          |           | Años                      |
| Sexo                 | Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer.   | Cualitativa nominal dicotómica |           | Femenino/<br>masculino    |
| Edad al diagnóstico  | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento al momento del diagnóstico  | Cuantitativa discreta          |           | Años                      |
| Lugar de nacimiento  | Estado de la república mexicana donde radica  | Cualitativa nominal politómica |           | Abierto                   |
| Lugar de diagnóstico | Estado de la república mexicana donde se encuentra el hospital donde se realizó el diagnóstico                                    | Cualitativa nominal politómica |           | Abierto                   |
| Lupus-like cutáneo   | Lesión eritematosa que puede tener placas psoriasiformes o anulares, descamativas, en las que no se demuestra evidencia de Lupus. | Cualitativa nominal dicotómica |           | Presente/<br>ausente      |
| Lupus discoide       | Placas eritematoescamosas queratósicas. En las lesiones crónicas se puede observar  | Cualitativa nominal dicotómica |           | Presente/<br>ausente      |



|   |  |                                |                    |
|---|--|--------------------------------|--------------------|
|   | cicatrización atrófica.  |                                | e                  |
| Abscesos cutáneos                             | Acumulación de pus localizada en la dermis; puede aparecer en cualquier superficie cutánea.  | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Infecciones cutáneas por <i>S. aureus</i>     | Infección la epidermis o dermis en la que se aísla mediante cultivo el <i>S. aureus</i>  | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn | Enfermedad inflamatoria intestinal caracterizada por ulceraciones en el tracto gastrointestinal, que histológicamente difieren de las lesiones características de la enfermedad de Crohn | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Fistula perianal                              | Túnel que se origina en la porción final del intestino y la periferia del ano y conecta ambas luces  | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Absceso perianal                              | Acumulaciones de pus en la región perianal   | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Absceso/granuloma gastrointestinal            | Acumulación de pus o estructura patológica compatible con inflamación granulomatosa que se presenta en la superficie del tracto gastrointestinal   | Cualitativa nominal dicotómica | Present e/ ausente |
| Infecciones pulmonares                        | Invasión y multiplicación de microorganismos que normalmente no se encuentran en el tejido pulmonar y son capaces de desencadenar  | Cualitativa Nominal dicotómica | Present e/ ausente |

|  |  |                                |   |
|--|--|--------------------------------|---|
|  | inflamación  |                                |   |
| Enfermedad Intersticial pulmonar                               | Largo grupo de enfermedades en las que se caracterizan por fibrosis del tejido pulmonar            | Cualitativa nominal dicotómica | Presente/<br>ausente                            |
| Aislamientos microbiológicos                                   | Detección de algún microorganismo mediante el cultivo de una muestra biológica                     | Cualitativa nominal dicotómica | Abierta   |
| Actividad residual de la NADPH oxidasa por índice de oxidación | Actividad residual de la NADPH oxidasa de acuerdo al resultado del índice de oxidación             | Cualitativa nominal dicotómica | Actividad nula <2.5/<br>Actividad moderada >2.5 |
| Índice de oxidación o estimulación                             | Capacidad de producir ROS en comparación del grupo de células en las que no se utilizó estimulante | Cuantitativa continua          | Unidades relativas                              |
| Mutación   | Alteración en la secuencia de nucleótidos que altera su estructura y función                       | Cualitativa nominal dicotómica | Presente/<br>Ausente                            |
| Expresión de proteína  | Cantidad de una proteína específica que es producida por una célula                                | Cualitativa nominal dicotómica | Presente/<br>Ausente                            |

### **TAMAÑO DE MUESTRA.**

Se hace un muestreo por conveniencia, en el cual se incluyen todos los pacientes referidos y atendidos en el INP con la sospecha de EGC no clásica en el Instituto Nacional de Pediatría del 2019-2021, se estima encontrar 20 pacientes.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se recuperan los datos de los expedientes clínicos, la información y se utilizará el programa IBM SPSS Statistics (versión 25). Obteniendo frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas; mediana y rango intercuartil para variables cuantitativas con distribución no normal o media y desviación estándar (DE) para variables con distribución normal. Las prevalencias y la proporción de positividad estimada se reportará con el intervalo de confianza de 95% (IC 95%). Posterior a eso se realizarán tablas con los datos obtenidos y para una mejor representación, se realizará gráficas de los datos así obtendremos las manifestaciones clínicas, más frecuentes en nuestra población, que defecto molecular es el más frecuente y sabremos cuántos pacientes cuentan con este diagnóstico en este periodo de tiempo.

## **RESULTADOS.**

Se analizaron en total 106 pacientes, se excluyó un paciente por superar los 18 años, 53.8% fueron de sexo masculino, el 46.2% fue de sexo de femenino (tabla 1), el lugar de nacimiento más frecuente fue la CDMX con un 46.7% y en segundo lugar el estado de México con un 23.4%, (tabla 2) respecto a las manifestaciones clínicas el 43% de los pacientes presentaron neumonías (tabla 3), solamente el 0.9% presento lupus discoide (tabla 4), el 89.6% de los pacientes no presento BCGitis, el 2,8 % presento BCGosis y el 7.5% presentó BCGitis (tabla 4), las infecciones por tuberculosis fueron a nivel pulmonar, óseo y tuberculosis diseminada (tabla 5), el 84% de los pacientes no presento abscesos y los que lo tuvieron, el absceso cutáneo más frecuente fue el absceso ganglionar (tabla 6), el resto de abscesos el más frecuente fue el absceso cerebral en un 6.7% (tabla 7). El 5.6% tuvo aislamiento por *S. aureus*, el 4.7% de *E. coli*, y el 1.8% por *Aspergillus* spp. (tabla 8), hubo dos casos de la enfermedad granulomatosa crónica no clásica por la técnica de 123 DHR por *S. aureus*, aún falta estudio genético, de todos los pacientes solamente 10 pacientes (7.3%) presentaron enfermedad granulomatosa crónica, de estos, el 60% fueron con mutación en CYBB, el 20 % sin presencia de mutación genética hasta el momento de la tesis (tabla 9 y 10). De los

pacientes el 92.5% tuvo una actividad normal de la NADPH, un 7.8% con actividad disminuida (tabla 11). por solo encontrarse dos casos no confirmados de la enfermedad granulomatosa crónica no clásica se decidió investigar los diagnósticos diferenciales que tuvieron el resto de los pacientes, se detectó que el 20.8% presento infección por tuberculosis, un 16% sospecha de error innato de la inmunidad, el 10.4% solo fue un absceso aislado y el resto fueron otras patologías (tabla 12).

**Sexo**

|        |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje<br>válido | Porcentaje<br>acumulado |
|--------|-----------|------------|------------|----------------------|-------------------------|
| Válido | Femenino  | 49         | 46.2       | 46.2                 | 46.2                    |
|        | Masculino | 57         | 53.8       | 53.8                 | 100.0                   |
|        | Total     | 106        | 100.0      | 100.0                |                         |

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo a su sexo.

### Lugar de nacimiento

|                        | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Baja California | 1          | .9         | .9                | .9                   |
| CDMX                   | 50         | 47.2       | 47.2              | 48.1                 |
| Chiapas                | 1          | .9         | .9                | 49.1                 |
| Estado de México       | 27         | 25.5       | 25.5              | 74.5                 |
| Guanajuato             | 1          | .9         | .9                | 75.5                 |
| Guerrero               | 6          | 5.7        | 5.7               | 81.1                 |
| Hidalgo                | 2          | 1.9        | 1.9               | 83.0                 |
| Michoacán              | 2          | 1.9        | 1.9               | 84.9                 |
| Oaxaca                 | 2          | 1.9        | 1.9               | 86.8                 |
| Puebla                 | 4          | 3.8        | 3.8               | 90.6                 |
| Querétaro              | 3          | 2.8        | 2.8               | 93.4                 |
| Quintana roo           | 3          | 2.8        | 2.8               | 96.2                 |
| Veracruz               | 4          | 3.8        | 3.8               | 100.0                |
| Total                  | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 2. Lugar de nacimiento de cada uno de los pacientes

### Infección pulmonar

|                         | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Absceso pulmonar | 1          | .9         | .9                | .9                   |
| Ausente                 | 58         | 54.7       | 54.7              | 55.7                 |
| Neumonía                | 46         | 43.4       | 43.4              | 99.1                 |
| Neumópata crónico       | 1          | .9         | .9                | 100.0                |
| Total                   | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 3. Número total de infecciones a nivel pulmonar.

**BCGitis**

|        |          | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje<br>válido | Porcentaje<br>acumulado |
|--------|----------|------------|------------|----------------------|-------------------------|
| Válido | Ausente  | 95         | 89.6       | 89.6                 | 89.6                    |
|        | BCGosis  | 3          | 2.8        | 2.8                  | 92.5                    |
|        | Presente | 8          | 7.5        | 7.5                  | 100.0                   |
|        | Total    | 106        | 100.0      | 100.0                |                         |

Tabla 4. Número de infecciones por BCG, local o diseminada.



## Tuberculosis

|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Ausente                            | 64         | 60.4       | 60.4              | 60.4                 |
| Osteomielitis                             | 5          | 4.7        | 4.7               | 65.1                 |
| Por BCG                                   | 3          | 2.8        | 2.8               | 67.9                 |
| Tuberculosis abdominal                    | 1          | .9         | .9                | 68.9                 |
| Tuberculosis de parrilla costal izquierda | 1          | .9         | .9                | 69.8                 |
| Tuberculosis diseminada                   | 9          | 8.5        | 8.5               | 78.3                 |
| Tuberculosis ganglionar                   | 10         | 9.4        | 9.4               | 87.7                 |
| Tuberculosis intestinal                   | 1          | .9         | .9                | 88.7                 |
| Tuberculosis meníngea                     | 5          | 4.7        | 4.7               | 93.4                 |
| Tuberculosis ocular                       | 1          | .9         | .9                | 94.3                 |
| Tuberculosis pleuropulmonar               | 1          | .9         | .9                | 95.3                 |
| Tuberculosis pulmonar                     | 3          | 2.8        | 2.8               | 98.1                 |
| Tuberculosis sistema nervioso central     | 2          | 1.9        | 1.9               | 100.0                |
| Total                                     | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 5. Número de Infecciones por tuberculosis a distintos niveles

**Abscesos cutáneos**

|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Absceso axilar                              | 3          | 2.8        | 2.8               | 2.8                  |
| Absceso cervical                                   | 7          | 6.6        | 6.6               | 9.4                  |
| Absceso de orbita                                  | 1          | .9         | .9                | 10.4                 |
| Absceso en quiste nasal                            | 1          | .9         | .9                | 11.3                 |
| Absceso glúteo                                     | 2          | 1.9        | 1.9               | 13.2                 |
| Absceso muslo                                      | 1          | .9         | .9                | 14.2                 |
| Absceso submandibular                              | 2          | 1.9        | 1.9               | 16.0                 |
| Absceso tejidos blandos                            | 2          | 1.9        | 1.9               | 17.9                 |
| Abscesos cervicales e inguinal                     | 1          | .9         | .9                | 18.9                 |
| Abscesos cervicales y periamigdalino               | 1          | .9         | .9                | 19.8                 |
| Abscesos en ambos brazos y en región submandibular | 1          | .9         | .9                | 20.8                 |
| Ausente  | 84         | 79.2       | 79.2              | 100.0                |
| Total  | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 6. Número de abscesos a nivel cutáneo.

### Otros abscesos

|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Absceso cerebral                                   | 6          | 5.7        | 5.7               | 5.7                  |
| Absceso de brodie   | 1          | .9         | .9                | 6.6                  |
| Absceso de pared abdominal                                | 1          | .9         | .9                | 7.5                  |
| Absceso en miembros inferiores                            | 1          | .9         | .9                | 8.5                  |
| Absceso odontogénico                                      | 1          | .9         | .9                | 9.4                  |
| Absceso paravertebral, acetábulo derecho y glúteo derecho | 1          | .9         | .9                | 10.4                 |
| Absceso pulmonar  | 2          | 1.9        | 1.9               | 12.3                 |
| Absceso retrocardíaco                                     | 1          | .9         | .9                | 13.2                 |
| Absceso retrofaringeo                                     | 1          | .9         | .9                | 14.2                 |
| Absceso subperióstico infraorbitario                      | 1          | .9         | .9                | 15.1                 |
| Absceso subperióstico izquierdo                           | 1          | .9         | .9                | 16.0                 |
| Absceso temporal derecho                                  | 1          | .9         | .9                | 17.0                 |
| Abscesos esplénicos                                       | 1          | .9         | .9                | 17.9                 |
| Abscesos postoperatorios                                  | 1          | .9         | .9                | 18.9                 |
| Ausente   | 85         | 80.2       | 80.2              | 99.1                 |
| Múltiples abscesos no especificados                       | 1          | .9         | .9                | 100.0                |
| Total   | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 7. Abscesos en diferentes regiones del organismo

Cultivos

|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido<br><i>A. ursingii</i> <i>Aspergillus</i><br><i>fumigatus</i> <i>C. albicans</i>                | 1          | .9         | .9                | .9                   |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i>   | 1          | .9         | .9                | 1.9                  |
| <i>Aspergillus</i> . <i>P. aeruginosa</i> ,<br><i>Klebsiella</i>                                      | 1          | .9         | .9                | 2.8                  |
| <i>Aspergillus</i> spss   | 1          | .9         | .9                | 3.8                  |
| Bacilos gram negativos  | 1          | .9         | .9                | 4.7                  |
| <i>Cándida glabrata</i>   | 1          | .9         | .9                | 5.7                  |
| <i>Cándida lusitanae</i>  | 1          | .9         | .9                | 6.6                  |
| <i>Citobacter freundii</i><br><i>Pseudomonas Aeruginosa</i>   | 1          | .9         | .9                | 7.5                  |
| <i>Clostridioides difficile</i>   | 1          | .9         | .9                | 8.5                  |
| <i>E coli S aureus</i>  | 1          | .9         | .9                | 9.4                  |
| <i>E. coli</i>  | 1          | .9         | .9                | 10.4                 |
| <i>E. coli</i> BLEE, <i>C. Tropicalis</i> Y S.<br><i>Anginosus</i>                                    | 1          | .9         | .9                | 11.3                 |
| <i>E. coli</i> BLEE   | 2          | 1.9        | 1.9               | 13.2                 |
| <i>E. coli</i> BLEE <i>Klebsiella</i><br><i>pneumoniae</i> <i>Pseudomona</i><br><i>aeruginosa mdr</i> | 1          | .9         | .9                | 14.2                 |
| <i>E. coli</i> <i>S. oralis</i>   | 1          | .9         | .9                | 15.1                 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella</i><br><i>pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>                   | 1          | .9         | .9                | 16.0                 |
| <i>K. pneumonia</i> BLEE  | 1          | .9         | .9                | 17.0                 |

|  |     |       |       |       |
|--|-----|-------|-------|-------|
| <i>K. pneumoniae</i> BLEE A.                             | 1   | .9    | .9    | 17.9  |
| <i>baumannii</i> <i>Staphylococcus</i>                   |     |       |       |       |
| <i>hominis</i> <i>Streptococcus mitis</i> ,              |     |       |       |       |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                        |     |       |       |       |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                        |     |       |       |       |
| <i>Stenotrophomona maltophilia</i> .                     |     |       |       |       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                             | 1   | .9    | .9    | 18.9  |
| <i>Citrobacter freundii</i> .                            |     |       |       |       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> K.                         |     |       |       |       |
| <i>pneumoniae</i> .                                      |     |       |       |       |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                        | 1   | .9    | .9    | 19.8  |
| <i>aspergillus flavi</i>                                 |     |       |       |       |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                             | 1   | .9    | .9    | 20.8  |
| <i>N. subflava</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. oralis</i> | 1   | .9    | .9    | 21.7  |
| <i>Neisseria subflava</i>                                | 1   | .9    | .9    | 22.6  |
| No   | 70  | 66    | 66    | 88.7  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            | 1   | .9    | .9    | 89.6  |
| <i>S. aureus</i>   | 3   | 2.8   | 2.8   | 92.5  |
| <i>S. epidermidis</i>                                    | 1   | .9    | .9    | 93.4  |
| <i>S. intermedium</i>                                    | 2   | 1.9   | 1.9   | 95.3  |
| <i>Salmonella</i>  | 1   | .9    | .9    | 96.2  |
| <i>Salmonella enterica</i>                               | 1   | .9    | .9    | 97.2  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ,                    | 1   | .9    | .9    | 98.1  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            |     |       |       |       |
| CARBA NP positivo,                                       |     |       |       |       |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                             |     |       |       |       |
| <i>Pseudozyma aphidis</i>                                |     |       |       |       |
| <i>Streptococo mitis</i>                                 | 1   | .9    | .9    | 99.1  |
| <i>Trichosporum asahii</i>                               | 1   | .9    | .9    | 100.0 |
| Total  | 106 | 100.0 | 100.0 |       |

Tabla 8. Crecimiento de diferentes microorganismos en distintos cultivos.

### Variante patogénica

|                    | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido <i>CYBB</i> | 6          | 5.7        | 5.7               | 5.7                  |
| <i>NCF1</i>        | 1          | .9         | .9                | 6.6                  |
| <i>NCF2</i>        | 1          | .9         | .9                | 7.5                  |
| No aplica          | 96         | 90.6       | 90.6              | 98.1                 |
| Pendiente          | 2          | 1.9        | 1.9               | 100.0                |
| Total              | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 9. Pacientes con enfermedad granulomatosa crónica el distinto tipo de mutaciones.

### Alteración en la Expresión de la proteína

|        |                      | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje<br>válido | Porcentaje<br>acumulado |
|--------|----------------------|------------|------------|----------------------|-------------------------|
| Válido | gp91 <sup>phox</sup> | 6          | 5.7        | 5.7                  | 5.7                     |
|        | no aplica            | 96         | 90.6       | 90.6                 | 96.2                    |
|        | p40 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                   | 97.2                    |
|        | p47 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                   | 98.1                    |
|        | p67 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                   | 99.1                    |
|        | Pendiente            | 1          | .9         | .9                   | 100.0                   |
|        | Total                | 106        | 100.0      | 100.0                |                         |

Tabla 10. Alteración en la expresión de proteína en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

**Actividad residual de la NADPH por INDICE DE OXIDACIÓN**

|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Actividad moderada <2.5                                      | 1          | .9         | .9                | .9                   |
| Actividad moderada >2.5   | 98         | 92.5       | 92.5              | 93.4                 |
| Actividad nula <2.5   | 6          | 5.7        | 5.7               | 99.1                 |
| Actividad nula <2.5 del diagnóstico, actual Actividad moderada >2.5 | 1          | .9         | .9                | 100.0                |
| Total   | 106        | 100.0      | 100.0             |                      |

Tabla 11. Cantidad de actividad de la NADPH mediante técnica de 123 DHR



**Diagnostico final**

|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido Absceso  | 11         | 10.4       | 10.4              | 10.4                 |
| Asociación vacterl                                    | 1          | .9         | .9                | 11.3                 |
| Cardiopatía compleja                                  | 1          | .9         | .9                | 12.3                 |
| Defecto del eje                                       | 1          | .9         | .9                | 13.2                 |
| Enfermedad inflamatoria intestinal                    | 1          | .9         | .9                | 14.2                 |
| Empiema   | 1          | .9         | .9                | 15.1                 |
| Enfermedad de Kawasaki atípico                        | 1          | .9         | .9                | 16.0                 |
| Enfermedad de niemann-pick                            | 1          | .9         | .9                | 17.0                 |
| Enfermedad Granulomatosa Crónica gp91 <sup>phox</sup> | 4          | 3.7        | 3.7               | 20.8                 |
| Enfermedad granulomatosa crónica p40 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                | 21.7                 |
| Enfermedad granulomatosa crónica p47 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                | 22.6                 |
| Enfermedad Granulomatosa Crónica p67 <sup>phox</sup>  | 1          | .9         | .9                | 23.6                 |
| Enfermedad Granulomatosa Crónica pendiente            | 1          | .9         | .9                | 24.5                 |
| Enfermedad Kawasaki incompleta                        | 1          | .9         | .9                | 25.5                 |

|  |    |      |      |      |
|--|----|------|------|------|
| Falla orgánica múltiple                      | 2  | 1.9  | 1.9  | 27.4 |
| Fiebre de origen desconocido                 | 1  | .9   | .9   | 28.3 |
| Histoplasmosis pulmonar                      | 1  | .9   | .9   | 29.2 |
| Infección tuberculosis                       | 22 | 20.8 | 20.8 | 50.0 |
| Inmunodeficiencia combinada                  | 1  | .9   | .9   | 50.9 |
| Insuficiencia motora                         | 1  | .9   | .9   | 51.9 |
| Linfadenitis                                 | 1  | .9   | .9   | 52.8 |
| Linfohistiocitosis hemofagocítica            | 1  | .9   | .9   | 53.8 |
| Linfoma de células T NK primario nasal       | 1  | .9   | .9   | 54.7 |
| Linfoma de células T y ataxia telangiectasia | 1  | .9   | .9   | 55.7 |
| Lupus  | 2  | 1.9  | 1.9  | 57.5 |
| Meningitis crónica                           | 1  | .9   | .9   | 58.5 |
| Meningoencefalitis bacteriana                | 1  | .9   | .9   | 59.4 |
| Micosis orbitaria                            | 1  | .9   | .9   | 60.4 |
| Múltiples abscesos                           | 1  | .9   | .9   | 61.3 |
| Mutación en Gen RAG1 heterocigota            | 1  | .9   | .9   | 62.3 |
| Neumonía                                     | 2  | 1.9  | 1.9  | 64.2 |
| Neumopatía crónica                           | 1  | .9   | .9   | 65.1 |
| Neutropenia congénita grave por G6PC3        | 1  | .9   | .9   | 66.0 |
| Osteodistrofia renal                         | 1  | .9   | .9   | 67.0 |
| Panarteritis nodosa                          | 1  | .9   | .9   | 67.9 |

|   |     |       |       |       |
|---|-----|-------|-------|-------|
| Pb defecto del eje                      | 5   | 4.7   | 4.7   | 72.6  |
| Pb error innato de la inmunidad         | 17  | 16.0  | 16.0  | 88.7  |
| Pb infección tuberculosis               | 1   | .9    | .9    | 89.6  |
| Parálisis cerebral infantil             | 2   | 1.9   | 1.9   | 91.5  |
| PosTAMO                                 | 1   | .9    | .9    | 92.5  |
| Quiste dermoide + narina supernumeraria | 1   | .9    | .9    | 93.4  |
| Sarcoidosis pulmonar                    | 1   | .9    | .9    | 94.3  |
| Síndrome autoinflamatorio en abordaje   | 1   | .9    | .9    | 95.3  |
| Síndrome de Aicardi-Goutieres           | 1   | .9    | .9    | 96.2  |
| Síndrome de ivermark                    | 1   | .9    | .9    | 97.2  |
| Síndrome de poland                      | 1   | .9    | .9    | 98.1  |
| Síndrome linfoproliferativo autoinmune  | 1   | .9    | .9    | 99.1  |
| Síndrome hemofagocítico                 | 1   | .9    | .9    | 100.0 |
| Total                                   | 106 | 100.0 | 100.0 |       |

Tabla 12. Diagnostico final de cada paciente investigado.

Relación entre infección pulmonar y enfermedad intersticial pulmonar

Recuento

|                    | Enfermedad intersticial pulmonar |                                    |                           |                              |                                       |                     |                   |                    |                 |       | Total |
|--------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------|-----------------|-------|-------|
|                    | Ausente                          | Neumopatía post intubación crónica | Enfermedad pleuropulmonar | Enfermedad pulmonar cavitada | Lesión aspecto granulomatosa pulmonar | Neumonía necrosante | Neumópata crónico | Neumopatía crónica | Paqui pleuritis | Total |       |
| Infección pulmonar | 1                                | 0                                  | 0                         | 0                            | 0                                     | 0                   | 0                 | 0                  | 0               | 1     |       |
| Absceso pulmonar   |                                  |                                    |                           |                              |                                       |                     |                   |                    |                 |       |       |
| Ausente            | 55                               | 0                                  | 1                         | 1                            | 1                                     | 0                   | 0                 | 0                  | 0               | 58    |       |
| Neumonía           | 41                               | 1                                  | 0                         | 0                            | 0                                     | 1                   | 1                 | 1                  | 1               | 46    |       |
| Neumópata crónico  | 1                                | 0                                  | 0                         | 0                            | 0                                     | 0                   | 0                 | 0                  | 0               | 1     |       |
| Total              | 98                               | 1                                  | 1                         | 1                            | 1                                     | 1                   | 1                 | 1                  | 1               | 106   |       |

Tabla 13. Tabla cruzada entre infecciones pulmonares y enfermedad intersticial pulmonar

**Relación entre lupus like cutáneo y Alteración en la expresión de proteína**

Recuento

|                                       | Lupus like cutáneo |   | Total |
|---------------------------------------|--------------------|---|-------|
|                                       | Ausente            | Lupus eritematoso sistémico con componente esclerosis |       |
| Alteración en la gp91 <sup>phox</sup> | 6                  | 0   | 6     |
| expresión de proteína no aplica       | 95                 | 1   | 96    |
| p40 <sup>phox</sup>                   | 1                  | 0   | 1     |
| p47 <sup>phox</sup>                   | 1                  | 0   | 1     |
| p67 <sup>phox</sup>                   | 1                  | 0   | 1     |
| pendiente                             | 1                  | 0   | 1     |
| Total                                 | 105                | 1   | 106   |

Tabla 14. Tabla cruzada entre la expresión de proteína y lupus like cutáneo.

**Relación entre infecciones pulmonares con alteración en la expresión de proteína**

Recuento

|  | Infeccion pulmonar |         |          |                    | Total |
|--|--------------------|---------|----------|--------------------|-------|
|  | Absceso pulmonar   | Ausente | Neumonía | neumopatía crónica |       |
| Alteración en la expresión de proteína | 0                  | 0       | 6        | 0                  | 6     |
| gp91 <sup>phox</sup> no aplica         | 1                  | 55      | 39       | 1                  | 96    |
| p40 <sup>phox</sup>                    | 0                  | 1       | 0        | 0                  | 1     |
| p47 <sup>phox</sup>                    | 0                  | 0       | 1        | 0                  | 1     |
| p67 <sup>phox</sup>                    | 0                  | 1       | 0        | 0                  | 1     |
| pendiente                              | 0                  | 1       | 0        | 0                  | 1     |
| Total                                  | 1                  | 58      | 46       | 1                  | 106   |

Tabla 15. Tabla cruzada entre las infecciones pulmonares y la expresión de proteína

### Relación entre BCGitis y la alteración en la expresión de proteína

Recuento

|                                       | BCGitis |         |          | Total |
|---------------------------------------|---------|---------|----------|-------|
|                                       | Ausente | BCGosis | Presente |       |
| Alteración en la gp91 <sup>phox</sup> | 4       | 2       | 0        | 6     |
| expresión de no aplica                | 89      | 1       | 6        | 96    |
| p40 <sup>phox</sup>                   | 1       | 0       | 0        | 1     |
| p47 <sup>phox</sup>                   | 0       | 0       | 1        | 1     |
| p67 <sup>phox</sup>                   | 0       | 0       | 1        | 1     |
| pendiente                             | 1       | 0       | 0        | 1     |
| Total                                 | 95      | 3       | 8        | 106   |

Tabla 16. Tabla cruzada entre expresión de proteína y la infección asociada a la BCG

## Relación entre tuberculosis y la expresión de proteína.

Recuento

| Alteración de la expresión de proteína | Tuberculosis |                |         |                        |   |                         |                         |                         |                       |                     |                             |                       |                                       | Total |
|--|--------------|----------------|---------|------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------|
|  | Ausente      | Osteo mielitis | Por BCG | Tuberculosis abdominal | Tuberculosis de parrilla costal izquierda | Tuberculosis diseminada | Tuberculosis ganglionar | Tuberculosis intestinal | Tuberculosis meningea | Tuberculosis ocular | Tuberculosis pleuropulmonar | Tuberculosis pulmonar | Tuberculosis sistema nervioso central |       |
| Alteración gp97 <sup>phox</sup>        | 4            | 0              | 1       | 0                      | 0   | 0                       | 1                       | 0                       | 0                     | 0                   | 0                           | 0                     | 0                                     | 6     |
| No aplica de proteína                  | 59           | 5              | 2       | 1                      | 9   | 8                       | 0                       | 0                       | 4                     | 1                   | 1                           | 3                     | 2                                     | 96    |
| p40 <sup>phox</sup>                    | 0            | 0              | 0       | 0                      | 0   | 0                       | 0                       | 0                       | 1                     | 0                   | 0                           | 0                     | 0                                     | 1     |
| p47 <sup>phox</sup>                    | 0            | 0              | 0       | 0                      | 0   | 0                       | 0                       | 1                       | 0                     | 0                   | 0                           | 0                     | 0                                     | 1     |
| p67 <sup>phox</sup>                    | 0            | 0              | 0       | 0                      | 0   | 1                       | 0                       | 0                       | 0                     | 0                   | 0                           | 0                     | 0                                     | 1     |
| Pendiente                              | 1            | 0              | 0       | 0                      | 0   | 0                       | 0                       | 0                       | 0                     | 0                   | 0                           | 0                     | 0                                     | 1     |
| Total                                  | 64           | 5              | 3       | 1                      | 9   | 10                      | 1                       | 5                       | 1                     | 1                   | 3                           | 2                     | 106                                   |       |

Tabla 16. Tabla cruzada entre infecciones por tuberculosis y la expresión de proteína.



## **ANALISIS.**

Según la literatura, de enfermedad granulomatosa crónica no clásica solamente hay 36 casos reportados a nivel mundial, en este estudio retrospectivo se encontraron dos probable casos de la enfermedad; debido a que la prueba de 123 DHR por *S. aureus*, no se encuentra estandarizada requieren confirmación genética. Esta tesis nos puede ayudar a orientar el diagnóstico de esta entidad, en la revisión de los pacientes que tuvieron sospecha de esta enfermedad, se observó que los pacientes son principalmente de la CDMX y el estado de México esto es debido a la localización del instituto, no a que los pacientes de estas entidades presenten más estas patologías, la manifestación cutánea de lupus discoide solamente se presentó en un 0.9%, y ningún paciente con la enfermedad tuvo esta manifestación, a diferencia de la literatura que refiere que hasta el 50% de los pacientes la tienen, ninguno de los pacientes tuvo enfermedad inflamatoria intestinal. Como se ve en las tablas de resultados el 43% presento infección pulmonar y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial solamente el 3.7% presento neumonía. Nuestro rango de edad fue la etapa pediátrica, a diferencia de lo que menciona la literatura en donde la mayoría de los casos son en adolescentes. Se hizo una comparación de las manifestaciones clínicas entre los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica clásica y no clásica contra los pacientes que acabaron con otros diagnósticos; las neumonías en los pacientes sin la enfermedad ocurrieron en un 84.7%, un 13 % fueron en pacientes con defecto en la proteína gp91<sup>phox</sup>. Los Pacientes con alguna afección intersticial solamente el 8.6% presento neumonías. Sobre infecciones por micobacterias, la BCGitis ocurrió en el 60% de los casos con EGC esto ocurrió en el defecto de gp91<sup>phox</sup>; el resto de infecciones por tuberculosis en pacientes con EGC el 90% presento una infección por micobacterias, en los pacientes con la pb enfermedad ninguno presento estas manifestaciones solamente la presencia de abscesos. De acuerdo con la literatura, las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales son las más frecuentes para la sospecha de la enfermedad, pero en la población elegida, ningún paciente presento estas manifestaciones.

## **CONCLUSION.**

En este trabajo se logró encontrar a dos probables pacientes con la enfermedad, se pudo observar que las características clínicas no fueron por completo las de la literatura, solo se cumplió con la presencia de abscesos en diferentes regiones, uno comenzó con sintomatología desde los dos años de edad y el otro a los 14 años de edad, se realizó el diagnóstico de estos pacientes con la técnica de 123 DHR con estímulo por *S. aureus*, aún falta terminar la estandarización de la técnica, por lo que para hablar de un diagnóstico seguro se requiere el estudio genético, el cual para el tiempo de este trabajo aún queda pendiente. A diferencia de la enfermedad típica los pacientes con la forma no clásica solamente debutaron con la presencia de abscesos a diferencia de la forma clásica que tienen enfermedades bacterianas de repetición, infección por micobacterias y debutan a menor edad. Del total de los pacientes seleccionados solamente el 1.8% tiene probablemente esta enfermedad. Con esta investigación se observó, que hay muchos diagnósticos diferenciales, de los cuales están las infecciones por tuberculosis, abscesos a distintos niveles del cuerpo y pacientes con sospecha de un error innato de la inmunidad. Debemos de seguir con este tipo de investigaciones, para mejorar la técnica diagnóstica y posterior capacitar a los pediatras en la sospecha de esta enfermedad para su diagnóstico clínico, molecular y así poder dar a los familiares un diagnóstico certero de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99(December 2018):52–72.
2. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS platforms for genetic screening and gene discovery in primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2019;10(APR).
3. Chinen J, Lawrence M, Dorsey M, Kobrynski LJ. Practical approach to genetic testing for primary immunodeficiencies. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(5):433–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.016>
4. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-248.e3.
5. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther* [Internet]. 2017;34(12):2543–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0636-2>
6. Matute JD, Arias AA, Wright NAM, Wrobel I, Waterhouse CCM, Xing JL, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood.* 2009;114(15):3309–15.
7. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06964-x>
8. Thomas DC, Clare S, Sowerby JM, Pardo M, Juss JK, Goulding DA, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med.* 2017;214(4):1111–28.
9. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130–9.
10. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease:

- Epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(Suppl 1):S2–5.
11. Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):345–53.
  12. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475–93.
  13. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28–36.
  14. van den Berg JM, van Koppen E, Åhlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: The European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):1–10.
  15. Van De Geer A, Nieto-Patlán A, Kuhns DB, Tool ATJ, Arias AA, Bouaziz M, et al. Inherited p40 phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3957–75.
  16. Chiriaco M, De Matteis A, Cifaldi C, Di Matteo G, Rivalta B, Passarelli C, et al. Characterization of AR-CGD female patient with a novel homozygous deletion in CYBC1 gene presenting with unusual clinical phenotype. *Clin Immunol [Internet].* 2023;251(December 2022):109316. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109316>
  17. Neehus AL, Fusaro M, Bodemer C, Roelens M, Gervais A, Casanova JL, et al. A New Patient with p40phox Deficiency and Chronic Immune Thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2023;1173–7.
  18. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Aldhekri H, Coomber EL, Dufficy ER, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):782-785.e1.
  19. Giardino G, Cicalese MP, Delmonte O, Migliavacca M, Palterer B, Loffredo L, et al. NADPH oxidase deficiency: A multisystem approach. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017.

20. Ellson CD, Davidson K, Ferguson GJ, O'Connor R, Stephens LR, Hawkins PT. Neutrophils from p40phox<sup>-/-</sup> mice exhibit severe defects in NADPH oxidase regulation and oxidant-dependent bacterial killing. *J Exp Med*. 2006;203(8):1927–37.
21. Anjani G, Vignesh P, Joshi V, Shandilya JK, Bhattarai D, Sharma J, et al. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Genes Dis* [Internet]. 2020;7(1):84–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.010>
22. Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early Onset Granulomatous Colitis Associated with a Mutation in NCF4 Resolved with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr* [Internet]. 2019;210:220–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.042>