

Artículo original

Descripción clínica y genética de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en un hospital pediátrico

Xareni Berriozábal-Villarruel¹, Guadalupe Fernanda Godínez-Zamora², Patricia Baeza-Capetillo², Uriel Pérez-Blanco³, Sara Elva Espinosa-Padilla³, Jesús Aguirre-Hernández², Lizbeth Blancas-Galicia³, Omar Josué Saucedo-Ramírez¹

¹ Departamento de Alergología e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

² Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Ciudad de México, México

³ Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Introducción. La enfermedad granulomatosa crónica es un error innato de la inmunidad caracterizado por aumento de la susceptibilidad a desarrollar infecciones por hongos y bacterias, e inflamación no regulada. Se produce por defectos en la coenzima NADPH oxidasa y la proteína EROS.

Objetivo. Caracterizar clínica y genéticamente cuatro pacientes con enfermedad granulomatosa crónica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Material y métodos. Los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica diagnosticados por la técnica de oxidación de dihidrorrodamina, fueron caracterizados molecular y genéticamente mediante la medición de la expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa, y por secuenciación y análisis de exoma. Se obtuvieron diferentes variables de la historia clínica y se describió cada una de ellas.

Resultados. Se describieron cuatro pacientes de sexo masculino con enfermedad granulomatosa crónica. En tres se encontró mutación del gen *CYBB*: dos tuvieron variantes patógenas sin sentido y el otro tuvo delección de este gen y genes contiguos; el cuarto paciente mostró ausencia de expresión de la subunidad p47^{phox}. Las madres de los tres pacientes con mutación en *CYBB*, resultaron portadoras. Los tres casos con alteraciones en *CYBB* presentaron infecciones graves y recurrentes, además de infección por el bacilo de Calmette-Guérin como manifestación inicial. El paciente con ausencia de p47^{phox} presentó el cuadro clínico menos grave. Por el contrario, la delección de *CYBB* y otros genes contiguos se asoció con un mal pronóstico. Ninguno de los pacientes recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Conclusiones. En este grupo de pacientes, la enfermedad granulomatosa crónica causada por variantes patógenas en *CYBB* fue la más frecuente. A las madres portadoras se les debe hacer seguimiento clínico por el riesgo de manifestaciones inflamatorias, autoinmunitarias e infecciosas. Una de las primeras manifestaciones en los afectados fue la infección por el bacilo de Calmette-Guérin y, en países como México, en donde se aplica esta vacuna, los casos con reacciones adversas deben ser tamizados para descartar enfermedad granulomatosa crónica.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica; NADPH oxidasa 2; estudios de seguimiento; vacuna BCG.

Clinical and genetic description of patients with chronic granulomatous disease in a pediatric hospital

Introduction. Chronic granulomatous disease is a congenital immune disorder characterized by increased susceptibility to fungal and bacterial infections and dysregulated inflammation. It is caused by defects in the NADPH oxidase and EROS protein.

Objective. To characterize clinically and genetically four patients with chronic granulomatous disease at the *Hospital Infantil de México Federico Gómez*.

Materials and methods. Patients diagnosed with chronic granulomatous disease by the dihydrorhodamine oxidase technique were molecularly and genetically characterized by measuring NADPH oxidase subunit expression and exome sequencing and analysis. The different clinical variables were obtained from clinical files, and each case was described.

Results. We described four male patients with chronic granulomatous disease: two with pathogenic variants in *CYBB*, one with *CYBB* and adjacent genes deleted, and one without p47^{phox} expression. Mothers of the three patients with mutated *CYBB* were carriers. All three cases with *CYBB* had severe and recurrent infections in addition to Calmette-Guérin bacillus infection as the initial manifestation. The autosomal recessive case of p47^{phox}

Recibido: 14/06/2024

Aceptado: 19/09/2024

Publicado: 23/09/2024

Citación:

Berriozabal-Villarruel X, Godínez-Zamora GF, Baeza-Capetillo P, Pérez-Blanco U, Espinosa-Padilla SE, Aguirre-Hernández J, *et al.* Descripción clínica y genética de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en un hospital pediátrico. *Biomédica*. 2024;44(Supl.2):107-17. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7565>

Correspondencia:

Lizbeth Blancas-Galicia, Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes-Cuicuilco #3700-C, Alcaldía de Coyoacán, Ciudad de México, México
blancas.lizbeth@gmail.com

Contribución de los autores:

Jesús Aguirre-Hernández, Guadalupe Fernanda Godínez-Zamora, Patricia Baeza-Capetillo y Uriel Pérez-Blanco: diagnóstico molecular de los pacientes
Omar Josué Saucedo-Ramírez y Xareni Berriozábal-Villarruel: diagnóstico y tratamiento clínico de los pacientes
Uriel Pérez-Blanco y Xareni Berriozábal-Villarruel: escritura del manuscrito
Sara Elva Espinosa-Padilla y Lizbeth Blancas-Galicia: diseño y supervisión del estudio

Financiación:

Este proyecto fue financiado parcialmente por la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A.C., FUMENI. Los fondos para la secuenciación del exoma completo fueron obtenidos mediante el proyecto de fondos federales HIM/2017/103, SSA-1419, a cargo de Jesús Aguirre Hernández.

Conflicto de intereses:

No existe ninguno.

deficiency had the mildest clinical presentation. Deleting *CYBB* and several contiguous genes was associated with a poor prognosis. None of the patients received hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusions. Chronic granulomatous disease, secondary to pathogenic variants in *CYBB* was the most common in these Mexican patients. The carrier mothers should be followed clinically because of the potential risk of inflammatory, autoimmune, and infectious manifestations. One of the first manifestations was Calmette-Guérin bacillus infection, and in countries such as Mexico, where this vaccine is administered, cases with any type of adverse reaction should be evaluated to rule out chronic granulomatous disease.

Key words. Granulomatous disease, chronic; NADPH oxidase 2; follow-up studies; BCG vaccine.

La enfermedad granulomatosa crónica se debe a un error innato de la inmunidad que se produce por defectos en la función de alguna de las cinco subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), o por defectos en la proteína esencial para las especies reactivas de oxígeno (EROS) (1).

Los genes asociados con la enfermedad granulomatosa crónica son *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* y *CYBC1*. La enfermedad debida a alteraciones en *CYBB* tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X, mientras que la enfermedad granulomatosa crónica por mutaciones en los otros cuatro genes tiene una herencia autosómica recesiva (2). La enfermedad granulomatosa crónica confiere una mayor susceptibilidad a infecciones por hongos y bacterias, así como a hiperinflamación (3).

El tratamiento habitual consiste en evitar que los pacientes se infecten, administrándoles profilaxis antimicrobiana y antifúngica. El tipo de microorganismos que infecta a estos pacientes varía entre las diferentes zonas geográficas, por ejemplo, en Latinoamérica, las infecciones por micobacterias son más frecuentes que en países desarrollados (4-6). El único tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (7).

La incidencia y la prevalencia de esta enfermedad en México se desconoce. Muchos de los casos no son diagnosticados por falta de conocimiento entre los médicos de primer contacto. En México, solo una institución ha reportado casos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (8). La última información reportada por el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue en 1995, producto de una tesis de posgrado, en la que se revisaron 25 historias clínicas, y únicamente tres pacientes presentaron enfermedad granulomatosa crónica en un periodo de 25 años. (9) El Hospital Infantil de México Federico Gómez está ubicado en la Ciudad de México, es uno de los hospitales de especialidades pediátricas más completos y atiende pacientes que carecen de seguridad social.

En este trabajo, se presenta el cuadro clínico de cuatro pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, no emparentados, diagnosticados y tratados en la institución en los últimos 10 años.

Materiales y métodos

Se incluyeron cuatro pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y con historia clínica completa. El diagnóstico de los pacientes se realizó mediante la técnica de 1,2,3-dihidrorrodamina y nitroazul de tetrazolio, usando los estímulos forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) y zimosán opsonizado.

Para los estudios moleculares y genéticos, se extrajo sangre periférica de pacientes y controles, después de la firma del consentimiento informado. La expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa se obtuvo mediante tinción intracelular por citometría de flujo en el Laboratorio de Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría. El ADN genómico se aisló a partir de una muestra de sangre periférica o de células del epitelio bucal.

Las variantes patogénicas se detectaron por secuenciación de exoma completo, en el equipo NextSeq™ 500 (Illumina®). El análisis bioinformático se llevó a cabo en el Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La detección de las mutaciones en las madres portadoras de la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, se realizó por las técnicas de 1,2,3-dihidrorrodamina, amplificación de sondas tras ligación múltiple y secuenciación por el método de Sanger en el Laboratorio de Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener la información.

Consideraciones éticas

Los pacientes se incluyeron en el estudio con el consentimiento informado de los padres. Se analizaron muestras de sangre por lo que se considera que esta investigación implica un riesgo mínimo para el paciente. El presente estudio ha sido registrado y aprobado con el número 019/2011 por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética; y autorizado por la Dirección de Investigación según las normas vigentes del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, México.

Resultados

Se identificaron cuatro pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica. Todos tenían completa historia clínica y sus características se describen a continuación.

Paciente 1

Se trata de un paciente de sexo masculino de cinco años y nueve meses de edad originario de la Ciudad de México, con una media hermana por el lado materno.

Presentó antecedentes de linfadenitis por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) al mes de nacimiento, diarrea crónica desde los tres meses y neumonías recurrentes, de focos múltiples, a los 12, 19, 27 y 38 meses (cuadro 1). Se sospechó una alergia a la proteína de la leche de vaca, por lo que se eliminó de la dieta, pero no presentó mejoría clínica.

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Provincia de origen	Ciudad de México	Estado de México	Hidalgo	Veracruz
Edad de inicio de los síntomas	1 mes	2 meses	8 días	6 años
Edad al momento del diagnóstico de EGC	9 meses	11 meses	5 meses	8 años
Edad actual	5 años, 9 meses	9 años, 7 meses	Pérdida de seguimiento	10 años, 3 meses
Manifestaciones iniciales de EGC	Diarrea crónica	Linfadenitis por BCG	Linfadenitis por BCG	Osteomastoiditis
	Linfadenitis por BCG			Absceso subperióstico
Índice de oxidación de la dihidrorrodamina	0,9	1	1,3	13,4
Días de hospitalización	840	600	30	30

EGC: enfermedad granulomatosa crónica; BCG: bacilo de Calmette-Guérin

En el cuadro hemático, se encontró: hemoglobina de 10,1 g/dl (11,6 - 12,6 g/dl), 33 % de hematocrito (31 - 36 %), $12,4 \times 10^3$ leucocitos/ml (6 - $17,5 \times 10^3$ /ml), 5.600×10^3 neutrófilos/ml (1.500 - 8.500×10^3 /ml), 6.800×10^3 linfocitos/ml (4.000 - 13.500×10^3 /ml) e IgG sérica de 2.300 mg/dl (215 - 704 mg/dl).

La tomografía computarizada de tórax reveló un absceso pulmonar apical derecho (figura 1A-B). Se tomó una biopsia de pulmón, a partir de la cual se aisló *Aspergillus fumigatus*, por lo que se sugirió aspergilosis invasiva. Además, según los criterios de Graham, se incluyó un diagnóstico probable de tuberculosis —mediante la prueba cutánea de derivado proteico purificado de 20 mm—, por lo cual se administró isoniácida durante nueve meses.

Considerando los antecedentes infecciosos del paciente, se sospechó enfermedad granulomatosa crónica, la cual fue confirmada con las pruebas de nitroazul de tetrazolio y 1,2,3-dihidrorrodamina. Ambas mostraron ausencia de producción de especies reactivas de oxígeno y expresión nula de la subunidad gp91^{phox} (figura 2A).

Se realizó secuenciación del exoma completo y se halló una variante patógena en el gen *CYBB*: c.676C>T (p.Arg226Ter), reportada previamente (10-24). En el estudio familiar, se encontró que su hermana tenía un fenotipo funcional (*Wild Type*, WT/WT) mientras que su madre resultó portadora de la misma variante (WT/c.676C>T), según la prueba de 1,2,3-dihidrorrodamina y la secuenciación por el método de Sanger (figura 3A).

Después del diagnóstico, se inició profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, voriconazol e interferón gamma recombinante (Imukin®). El paciente, que tenía peso y talla adecuados para su edad, había presentado otros eventos de neumonía, diarrea crónica (sugestivos de enfermedad inflamatoria de tipo Crohn) y osteomielitis en el astrágalo, ocasionada por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE+).

El paciente padece neumopatía crónica, requiere uso de oxígeno suplementario por las noches y no es candidato para recibir un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Requirió en total 840 días de hospitalización.

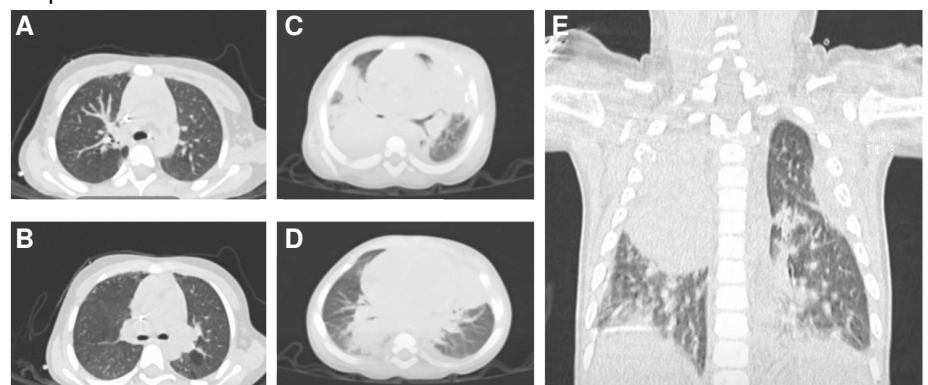


Figura 1. Tomografías de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. **A)** Dilatación peribronquial (paciente 1). **B)** Engrosamiento de la cisura en el ápice derecho y zonas de neumonía con patrón de empedrado, de predominio inferior (paciente 1). **C)** Broncograma aéreo en los segmentos principales con áreas de consolidación bilateral en los lóbulos medio e inferior derechos (paciente 2). **D)** Engrosamiento interlobulillar con broncograma aéreo y tendencia a la consolidación, de predominio derecho (paciente 2). **E)** Imagen hiperdensa que abarca el lóbulo superior y medio, con engrosamiento pleural izquierdo y múltiples zonas de ocupación alveolar con patrón generalizado de vidrio esmerilado (paciente 2).

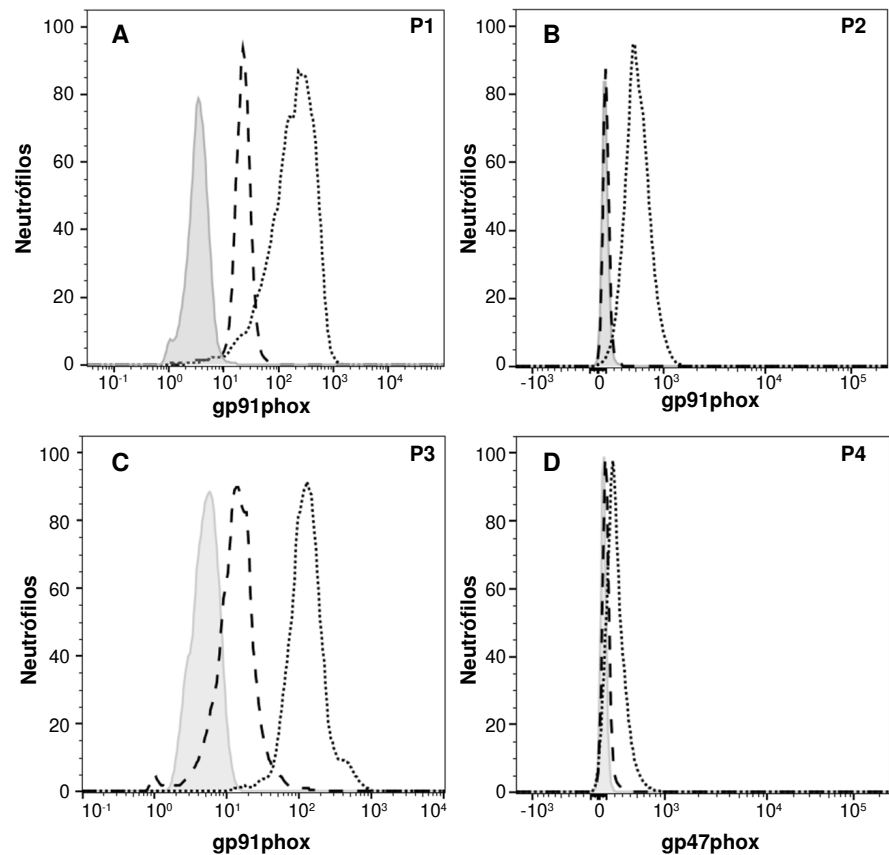


Figura 2. Expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa por citometría de flujo en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El histograma gris sólido muestra la condición basal. Se muestran las subunidades de la NADPH oxidasa del paciente (línea discontinua) y del testigo (línea punteada). Se observa la expresión de gp91phox en los pacientes 1 (A), 2 (B) y 3 (C), y la expresión de p47phox, en el paciente 1.

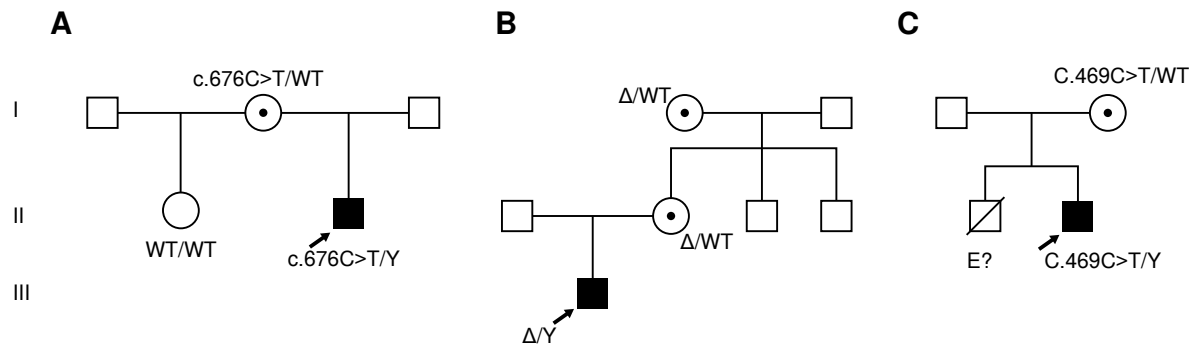


Figura 3. Árbol genealógico de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica: **A)** paciente 1, **B)** paciente 2 y **C)** paciente 3. Los números romanos indican la generación; los cuadros negros representan al probando y, los círculos con punto, a los portadores de enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X.

Paciente 2

Se trata de un paciente de sexo masculino de nueve años y siete meses de edad, originario del Estado de México, con el antecedente materno de tres familiares hombres fallecidos en la infancia.

El paciente recibió la vacuna de BCG cuando nació, dos meses después presentó una reacción adversa local y, a los cinco meses, una reacción diseminada en ganglios axilares y cervicales, motivo por el cual fue referido al Hospital Infantil de México Federico Gómez (cuadro 1).

Se practicó una biopsia de ganglios cervicales. El estudio microbiológico resultó en prueba Xpert® MTB/RIF (GeneXpert®) positiva para el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y en el cultivo en medio Lowenstein-Jensen creció *M. bovis*.

Los valores del cuadro hemático estuvieron dentro de los rangos normales para la edad: hemoglobina de 13,1 g/dl (11,6 - 12,6 g/dl), 39,1 % de hematocrito (31 - 36 %), $8,1 \times 10^3$ leucocitos/ml (6 - $17,5 \times 10^3$ /ml), 3.160×10^3 neutrófilos/ml (1.500 - 8.500×10^3 /ml), 4.050×10^3 linfocitos/ml (4.000 - 13.500×10^3 /ml), e IgG sérica de 1.800 mg/dl (215 - 704 mg/dl).

Durante la misma hospitalización, se practicó una tomografía computarizada pulmonar por deterioro respiratorio secundario a neumonía, en la cual se observaron imágenes de lesiones nodulares (figura 1C-E). Además, se detectó galactomanano en el suero y presencia de *A. fumigatus* en el líquido broncoalveolar, confirmándose una aspergilosis pulmonar invasiva.

Dadas las infecciones graves y recurrentes, se sospechó de un error innato de la inmunidad, específicamente, enfermedad granulomatosa crónica. En las pruebas de nitroazul de tetrazolio y 1,2,3-dihidrorrodamina no se detectó producción de especies reactivas de oxígeno, ni tampoco expresión de la subunidad gp91^{phox} (figura 2B). Mediante secuenciación de exoma completo, se halló una delección de 30 genes contiguos, incluyendo *CYBB* y *XK*. Los resultados de las pruebas de 1,2,3-dihidrorrodamina y amplificación de sondas tras ligación múltiple, determinaron que la madre y la abuela materna eran portadoras de la delección (figura 3B).

Se inició profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol e interferón gamma recombinante. Después del diagnóstico, el paciente presentó múltiples abscesos perianales (probable enfermedad inflamatoria de tipo Crohn) y neumonías recurrentes. También, se aisló *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *Serratia marcescens*.

Actualmente, el paciente presenta fibrosis pulmonar, lo cual le impide ser candidato a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Requirió 600 días de hospitalización y tenía talla baja y peso adecuado para su edad.

Paciente 3

Se trata de un paciente de sexo masculino de tres años y cinco meses de edad, originario del Estado de Hidalgo, con el antecedente de un hermano fallecido a los 11 meses de edad.

A los ocho meses de edad, el paciente presentó infección local y regional de ganglios cervicales, secundaria a la vacuna con el bacilo Calmette-Guérin, motivo por el que fue remitido al Hospital Infantil de México Federico Gómez (cuadro 1).

En el cuadro hemático, se encontró: hemoglobina de 12,1 g/dl (10,5 - 12 g/dl), 37 % de hematocrito (33 - 36 %), $10,2 \times 10^3$ leucocitos/ml (6 - 17×10^3 /ml), 4.150 ($1.500 - 8.000 \times 10^3$ neutrófilos/ml), 6.050 ($4.000 - 13.500 \times 10^3$ linfocitos/ml) e IgG sérica de 1.900 mg/dl (217 - 904 mg/dl).

Se resecó un ganglio cervical. El análisis de este tejido mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, evidenció bacilos ácido-alcohol resistentes. La prueba Xpert® MTB/RIF (Gene Xpert®) para el complejo *M. tuberculosis* resultó positiva.

Se le practicó una tomografía computacional de tórax que mostró una caverna apical, y áreas hiperdensas e irregulares en los segmentos pulmonares apical anterior derecho, lingular inferior izquierdo y posterobasal izquierdo. Por lo anterior, se consideró una tuberculosis pulmonar diseminada y se inició tratamiento antituberculoso con pirazinamida, isoniacida, rifampicina y etambutol.

Por los antecedentes de un hermano fallecido en la infancia y la infección micobacteriana, se sospechó de enfermedad granulomatosa crónica. Este diagnóstico se confirmó mediante las pruebas de nitroazul de tetrazolio y 1,2,3-dihidrorrodamina, que también revelaron expresión nula de la subunidad gp91^{phox} (figura 2C). La secuenciación del exoma completo evidenció una variante patógena en *CYBB*: c.469C>T (p.Arg157Ter), reportada previamente (25-32). La prueba de 1,2,3-dihidrorrodamina y la secuenciación por el método de Sanger, mostraron que la madre era portadora de la mutación (WT/c.469C>T) (figura 3C).

Después del diagnóstico, el paciente presentó neumonía por *Staphylococcus aureus* y fue dado de alta con tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol y voriconazol; sin embargo, el paciente no regresó a consulta.

Paciente 4

Se trata de un paciente de sexo masculino de 10 años y tres meses de edad, originario de una comunidad endogámica del estado de Veracruz (cuadro 1).

A los seis años presentó otomastoiditis que requirió drenaje quirúrgico de un absceso subperióstico y colocación de tubos de drenaje. Refirió que esta lesión fue secundaria a un traumatismo en el pabellón auricular. No se aislaron microorganismos y fue remitido al Hospital Infantil de México Federico Gómez para descartar un error innato de la inmunidad.

En el cuadro hemático inicial se encontró: hemoglobina de 12,9 g/dl (11,5 - 13,5 g/dl), hematocrito de 39 % (35 - 40 %), $8,8 \times 10^3$ leucocitos/ml (4,5 - $13,5 \times 10^3$ /ml), 2.820×10^3 neutrófilos/ml ($1.500 - 8.000 \times 10^3$ /ml) y 4.580×10^3 linfocitos/ml ($1.500 - 6.800 \times 10^3$ /ml).

Se sospechó una enfermedad granulomatosa crónica, la cual se confirmó mediante las pruebas de nitroazul de tetrazolio y 1,2,3-dihidrorrodamina. Al analizar las subunidades de la NADPH oxidasa, p47^{phox} resultó ausente (figura 2D). La secuenciación del exoma completo mostró ausencia del exón 2 de *NCF1*, gen que codifica para p47^{phox}. El paciente requirió 30 días de hospitalización, y tenía talla y peso bajos para su edad.

Discusión

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son susceptibles de infecciones por micobacterias como *M. bovis* y *M. tuberculosis* en regiones geográficas específicas como México (4,5). En múltiples cohortes de pacientes con dicha enfermedad, a los que se les ha administrado la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin, se han reportado complicaciones como BCG-osis y BCG-itis hasta en el 62 % de los casos (5).

La BCG-itis es más común, la linfadenitis y los abscesos en el sitio de vacunación son las manifestaciones más reportadas (6); la BCG-osis es

una complicación sistémica y puede llegar a ser mortal. Los sitios más comunes de diseminación son los pulmones, el abdomen y los ganglios linfáticos (8). La reacción adversa a la vacuna de BCG se ha reportado como la primera manifestación clínica de la enfermedad granulomatosa crónica hasta en el 74 % de los casos (8). Todos los pacientes de este reporte tenían antecedentes de vacunación con BCG y tres presentaron infección secundaria al bacilo de Calmette-Guérin, local o sistémica.

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X presentan trastornos inflamatorios que pueden ser, incluso, la primera manifestación de la enfermedad (33). El gastrointestinal es el sistema más afectado y sus manifestaciones clínicas son diarrea crónica, abscesos perianales, dolor abdominal, pérdida de peso, sangrado rectal, obstrucción intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal (3). Los síntomas gastrointestinales pueden tener un amplio espectro; cuando son la manifestación inicial y no se acompañan de infecciones, difícilmente se asocian con enfermedad granulomatosa crónica (3). De los pacientes reportados aquí, uno desarrolló enfermedad inflamatoria intestinal con diarrea crónica, pero solo hasta que presentó infecciones se sospechó de enfermedad granulomatosa crónica.

La identificación molecular de las variantes patógenas es importante porque algunas se asocian con mayor gravedad de la enfermedad (33). La variante del paciente 1 (c.676C>T) originó un codón de parada prematuro en el aminoácido 226, por lo que las células no tienen una proteína funcional.

El paciente 2 presentó delección del gen *CYBB* y otros genes contiguos (síndrome de McLeod). La secuenciación del exoma abarca únicamente las regiones codificantes y, por ello, los puntos de ruptura no pudieron establecerse con precisión. Sin embargo, se determinó que el punto de ruptura en el extremo 5' está entre los exones 35 y 36 del gen *CFAP47* (transcrito ENST00000378653.8), y el del extremo 3' está entre los exones 16 y 17 del gen *SYTL5* (transcrito ENST00000297875.7). La delección abarca entre 1.734.736 y 1.821.620 pares de bases, aproximadamente. El paciente 2 aún no ha presentado otras manifestaciones diferentes a las de la enfermedad granulomatosa crónica, asociadas con la delección de los otros genes. Con la tecnología de secuenciación de nueva generación es posible detectar el síndrome de McLeod, tal como ocurrió en este caso.

La variante del caso 3 (c.469C>T) dio lugar a un codón de parada prematuro en el aminoácido 157, por lo que las células no tienen una proteína funcional. En el paciente 4 no fue posible determinar la variante patógena mediante la secuenciación del exoma, pues en este caso, *NCF1* es un pseudogén con una secuencia casi idéntica a la del gen funcional. Se requieren técnicas adicionales para identificar la mutación.

En el presente estudio, el análisis genético se extendió a las madres de los pacientes 1, 2 y 3, y se confirmó que son mujeres portadoras. Ellas deben ser vigiladas médicamente ya que tienen riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias e, incluso, enfermedad granulomatosa crónica (33).

La detección de la variante patógena en el gen responsable en el paciente y su familia tiene implicaciones en el asesoramiento genético, y en el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad (8). En los pacientes con delección de genes contiguos, se debe medir el antígeno Kell, ya que el

síndrome de McLeod está asociado con una deficiencia de las proteínas del sistema Kell. En caso de ausencia del antígeno, el individuo debe recibir un trasplante con el paquete globular Kell negativo. Por otro lado, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el síndrome de McLeod es controversial, aunque se han descrito casos exitosos (34).

Mientras un paciente no reciba un trasplante, se le debe administrar profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoxazol e itraconazol (3). El estafilococo es el agente etiológico mayoritariamente responsable de las infecciones y la aspergilosis invasiva es la complicación más letal en la enfermedad granulomatosa crónica (8).

En cada consulta, la vigilancia de la adhesión al tratamiento debe ser minuciosa, ya que se ha observado que solo es la adecuada cuando el paciente ya ha presentado uno o más eventos infecciosos graves que han requerido hospitalización. El interferón gamma recombinante se recomienda como profilaxis para las infecciones (3). Los dos pacientes que lo recibieron continuaron con infecciones o inflamación, pero los autores no tienen evidencia para concluir si fue útil o no su administración.

El trasplante de células hematopoyéticas se considera, hasta hoy, el único tratamiento curativo (6). Los pacientes incluidos en el presente estudio han sobrevivido sin este trasplante; sin embargo, han desarrollado secuelas en diferentes órganos, tienen baja calidad de vida y los costos generados por sus múltiples hospitalizaciones (mediana de 315 días por paciente) rebasan el costo del procedimiento de trasplante (8). Se sugiere la implementación del trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes afectados por enfermedad crónica granulomatosa en todos los hospitales de especialidades pediátricas.

Conclusiones

La enfermedad granulomatosa crónica debe sospecharse en diferentes circunstancias clínicas –infecciosas e inflamatorias–, especialmente en pacientes masculinos, con antecedentes de familiares fallecidos en la infancia o sin ellos, reacción adversa a la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin, linfadenopatías o neumonía.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas debe considerarse en todo paciente con diagnóstico de enfermedad crónica granulomatosa, ya que disminuye la mortalidad y los costos hospitalarios a largo plazo.

Agradecimientos

Agradecemos a los pacientes y familiares su colaboración en el protocolo.

Referencias

1. Mortimer PM, Mc Intyre SA, Thomas DC. Beyond the extra respiration of phagocytosis: NADPH oxidase 2 in adaptive immunity and inflammation. *Front Immunol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733918>
2. Sun B, Zhu Z, Hui X, Sun J, Wang W, Ying W, *et al.* Variant type X91+ chronic granulomatous disease: Clinical and molecular characterization in a Chinese cohort. *J Clin Immunol.* 2022;42:1564-79. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01324-3>
3. León-Lara X, Rodríguez-D'Cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taipe IL, Espinosa-Padilla S, *et al.* Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex.* 2021;67. <http://doi.org/10.29262/ram.v67i4.784>

4. Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.011>
5. Li T, Zhou X, Ling Y, Jiang N, Ai J, Wu J, *et al.* Genetic and clinical profiles of disseminated *Bacillus Calmette-Guérin* disease and chronic granulomatous disease in China. *Front Immunol.* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00073>
6. Abd Elaziz D, EL Hawary R, Meshaal S, Alkady R, Lotfy S, Eldash A, *et al.* Chronic granulomatous disease: A cohort of 173 patients—10-years single center experience from Egypt. *J Clin Immunol.* 2023;43:1799-811. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01541-4>
7. Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, *et al.* Hematopoietic cell transplantation for chronic granulomatous disease in Japan. *Front Immunol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01617>
8. 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;40:475-93. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00750-5>
9. González-Valdez MC. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Experiencia del Hospital Infantil de México en los últimos 25 años (tesis). México, D.F.: Universidad Autónoma de México; 1995.
10. Gérard B, El Benna J, Alcaín F, Gougerot-Pocidalo MA, Grandchamp B, Chollet-Martin S. Characterization of 11 novel mutations in the X-linked chronic granulomatous disease (CYBB gene): Mutations in brief. *Hum Mutat.* 2001;18:163. <https://doi.org/10.1002/humu.1166>
11. Heyworth PG, Curnutte JT, Rae J, Noack D, Roos D, van Koppen E, *et al.* Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:16-26. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2000.0347>
12. Bourdeaut F, Quartier P, Alkaer G, Fischer A, Casanova J, Blanche S. Propionibacterium acnes chest infections in patients with chronic granulomatous disease: Case reports. *Clin Infect Dis.* 2002;34:853-4. <https://doi.org/10.1086/338875>
13. von Goessel H, Hossle JP, Seger R, Gungor T. Characterization of 17 new cases of X-linked chronic granulomatous disease with seven novel mutations in the CYBB gene. *Exp Hematol.* 2006;34:528-35. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.01.005>
14. Kannengiesser C, Gérard B, El Benna J, Henri D, Kroviarski Y, Chollet-Martin S, *et al.* Molecular epidemiology of chronic granulomatous disease in a series of 80 kindreds: Identification of 31 novel mutations. *Hum Mutat.* 2008;29:e132-49. <https://doi.org/10.1002/humu.20820>
15. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, *et al.* Chronic granulomatous disease in Israel: Clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol.* 2008;129:103-14. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.06.012>
16. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Roesler J, López JA, Ariga T, *et al.* Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45:246-65. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.07.012>
17. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014;26:454-70. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.008>
18. de Oliveira-Junior EB, Prando C, López JA, Arango JC, Buzolin M, Rehder J, *et al.* High-performance liquid chromatography under partially denaturing conditions (dHPLC) is a fast and cost-effective method for screening molecular defects: Four novel mutations found in X-linked chronic granulomatous disease. *Scand J Immunol.* 2012;76:158-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02714.x>
19. Jakobsen MA, Katzenstein TL, Valerius NH, Roos D, Fisker N, Mogensen TH, *et al.* Genetical analysis of all Danish patients diagnosed with chronic granulomatous disease. *Scand J Immunol.* 2012;76:505-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02771.x>
20. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PVS, Schimke L-F, *et al.* Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: First report from the LASID registry: Chronic granulomatous disease in Latin America. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:2101-7. <https://doi.org/10.1002/pbc.25674>

21. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E Jr, *et al*. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:241-8.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.041>
22. Wu J, Wang W-F, Zhang Y-D, Chen T-X. Clinical features and genetic analysis of 48 patients with chronic granulomatous disease in a single center study from Shanghai, China (2005-2015): New studies and a literature review. *J Immunol Res*. 2017;2017:1-17. <https://doi.org/10.1155/2017/8745254>
23. Boonyawat B, Suksawat Y, Pacharn P, Suwanpakdee P, Traivaree C. X-linked chronic granulomatous disease: Initial presentation with intracranial hemorrhage from vitamin K deficiency in infant. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/7041204>
24. Kutluğ Ş, Şensoy G, Birinci A, Saraymen B, Köker Y, Yıldıran A. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;36:35-41. <https://doi.org/10.12932/ap0859>
25. Ariga T, Sakiyama Y, Furuta H, Matsumoto S. Molecular genetic studies of two families with X-linked chronic granulomatous disease: Mutation analysis and definitive determination of carrier status in patients' sisters. *Eur J Haematol*. 1994;52:99-102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1994.tb01293.x>
26. Patiño PJ, Pérez JE, López JA, Condino-Neto A, Grumach AS, Botero JH, *et al*. Molecular analysis of chronic granulomatous disease caused by defects in gp91-phox. *Hum Mutat*. 1999;1:29-37. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(1999\)13:1<29::aid-humu3>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(1999)13:1<29::aid-humu3>3.0.co;2-x)
27. Agudelo-Flórez P, López JA, Redher J, Carneiro-Sampaio MMS, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, *et al*. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:625-34. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000500001>
28. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, *et al*. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010;363:2600-10. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1007097>
29. Labrosse R, Abou-Diab J, Blincoe A, Cros G, Luu TM, Deslandres C, *et al*. Very early-onset inflammatory manifestations of X-linked chronic granulomatous disease. *Front Immunol*. 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01167>
30. Kohn DB, Booth C, Kang EM, Pai S-Y, Shaw KL, Santilli G, *et al*. Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Med*. 2020;26:200-6. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0735-5>
31. Chiu TL-H, Leung D, Chan K-W, Yeung HM, Wong C-Y, Mao H, *et al*. Phenomic analysis of chronic granulomatous disease reveals more severe integumentary infections in X-linked compared with autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Front Immunol*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803763>
32. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious manifestations and complications of chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(Suppl.1):S18-24. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy014>
33. Lhomme F, Peyrard T, Babinet J, Abou-Chahla W, Durieu I, Moshous D, *et al*. Chronic granulomatous disease with the McLeod phenotype: A French national retrospective case series. *J Clin Immunol*. 2020;40:752-62. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00791-w>
34. Scheffler-Mendoza SC, Yamazaki-Nakashimada MA, Olaya-Vargas A, Morin-Contreras A, Juárez-Echenique JC, Alcántara-Ortigoza MA, *et al*. Successful stem cell transplantation in a child with chronic granulomatous disease associated with contiguous gene deletion syndrome and complicated by macrophage activation syndrome. *Clin Immunol*. 2014;154:112-5. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.07.004>