

Recibido: 19/12/2024.

Aceptado: 10/05/2025.

## Manifestaciones gastrointestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

### *Gastrointestinal manifestations in a cohort of patients with chronic granulomatous disease at the National Institute of Pediatrics*

Dra. Hiromi Onuma Zamayoa,<sup>\*,†,¶</sup> Dr. Uriel Pérez Blanco,<sup>\*,§,||</sup>

Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,<sup>\*,†,\*\*</sup> Dra. Sara Espinosa Padilla,<sup>\*,§,††</sup>

Dra. Lizbeth Blancas Galicia<sup>\*,§,§§</sup>

**RESUMEN. Introducción:** la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad caracterizado por un defecto a nivel del complejo NADPH oxidasa, con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas y al desarrollo de manifestaciones inflamatorias, principalmente gastrointestinales. **Objetivo:** describir el tipo y la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes pediátricos con EGC en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** se incluyeron pacientes mexicanos con EGC con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría y se realizó un análisis descriptivo de las variables. **Resultados:** se registraron 52 pacientes con EGC, 42 (80.8%) hombres; 35 (67.3%) con patrón de herencia ligada al cromosoma X. La mediana de edad fue 54 meses al diagnóstico. Las manifestaciones gastrointestinales se presentaron en 45 pacientes (86.5%); las más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%), diarrea crónica (46.2%), vómito (42.3%), constipación (21.2%), oclusión intestinal (2.1%) y enfermedad perianal (fisuras y abscesos perianales) en 17.5% de los casos. Los pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB* presentaron más de cuatro síntomas gastrointestinales (28.8%, n = 15). De los seis pacientes en los que se realizó estudio endoscópico en tracto gastrointestinal, en ninguno se confirmó, por histopatología, enfermedad inflamatoria intestinal. **Conclusión:** el estudio reveló que, en la cohorte mexicana, las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en pacientes con EGC y existe un porcentaje menor de enfermedad inflamatoria intestinal, comparado con la literatura internacional. Es importante el reconocimiento de estos síntomas para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** enfermedad granulomatosa crónica, manifestaciones gastrointestinales, NADPH oxidasa, enfermedad inflamatoria intestinal, endoscopia gastrointestinal, fagocitosis.

**ABSTRACT. Introduction:** chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity innate characterized by a defect at the NADPH oxidase complex, leading to increased susceptibility to bacterial and fungal infections, along with significant inflammatory manifestations, particularly in the gastrointestinal tract. **Objective:** this study aims to detail the type and frequency of gastrointestinal manifestations in pediatric patients with CGD at a tertiary care hospital. **Material and methods:** we included Mexican patients with CGD who were monitored at National Institute of Pediatrics and conducted a descriptive analysis of relevant variables. **Results:** a total of 52 patients with CGD were identified, comprising 42 males (80.8%), with 35 (67.3%) exhibiting X-linked inheritance. The median age at diagnosis was 54 months. Gastrointestinal symptoms were noted in 45 patients (86.5%), including abdominal pain (53.8%), chronic diarrhea (46.2%), and vomiting (42.3%) as the most prevalent. Additional findings included constipation (21.2%), intestinal obstruction (2.1%), and perianal conditions (17.5%). Patients with pathogenic variants in *CYBB* gene experienced more than four gastrointestinal symptoms (n=15; 28.8%). Among the six patients who underwent gastrointestinal endoscopy, none were diagnosed with inflammatory bowel disease.

**Citar como:** Onuma ZH, Pérez BU, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa PS, Blancas GL. Manifestaciones gastrointestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 12-18. <https://dx.doi.org/10.35366/121447>

\* Instituto Nacional de  
Pediatría. Ciudad de  
México, México.

† Departamento de  
Inmunología Clínica.

§ Laboratorio de  
Inmunodeficiencias.

ORCID:

¶ 0000-0001-7961-5291

|| 0009-0000-2156-2166

\*\* 0000-0002-7609-3923

†† 0000-0003-4859-3151

§§ 0000-0002-3861-8864

doi: 10.35366/121447



(IBD) through histopathological evaluation. **Conclusion:** the study revealed that gastrointestinal manifestations are frequent in CGD Mexican patients and there is a lower percentage of IBD compared to the international literature. Recognizing these symptoms is crucial for prompt diagnosis and treatment.

**Keywords:** chronic granulomatous disease, gastrointestinal manifestations, NADPH oxidase, inflammatory bowel disease, gastrointestinal endoscopy, phagocytosis.

#### Abreviaturas:

EGC = enfermedad granulomatosa crónica

EII = enfermedad inflamatoria intestinal

NADPH = fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido

NIH = National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud)

USIDNET = United States Immunodeficiency Network (Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad caracterizado por una alteración funcional del complejo enzimático de la NADPH oxidasa de las células fagocíticas.<sup>1</sup> El complejo está formado por varias subunidades: gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup>. La proteína Eros no es parte del complejo, pero es indispensable para la síntesis de gp91<sup>phox</sup>. Cada una de estas proteínas está codificada por un gen: *CYBA* (p22<sup>phox</sup>), *NCF1* (p47<sup>phox</sup>), *NCF2* (p67<sup>phox</sup>), *NCF4* (p40<sup>phox</sup>) y *CYBC1* (Eros). *CYBB* codifica a gp91<sup>phox</sup> y se transmite con herencia ligada al cromosoma X; el resto de los genes de forma autosómica recesiva.<sup>2</sup>

La enzima NADPH oxidasa produce las especies reactivas de oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso) que participan en la destrucción de los microorganismos y en la regulación de la respuesta inflamatoria. Los pacientes con EGC presentan, por un lado, infecciones graves y recurrentes por bacterias y hongos; y por otro lado, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.<sup>3,4</sup> Las manifestaciones inflamatorias se han descrito más frecuentemente en el tracto gastrointestinal.<sup>4</sup> En varias cohortes internacionales de EGC, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tipo Crohn se ha descrito en 4-58% de los casos;<sup>5,6</sup> sin embargo, en la cohorte mexicana, sólo se reportó este diagnóstico en 4.3% de los pacientes.<sup>7</sup> Los síntomas de la EII pueden preceder a las manifestaciones infecciosas e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, sangrado de tubo digestivo y/o síndrome de malabsorción intestinal.<sup>4</sup>

Dentro del espectro de la enfermedad, se describe también el desarrollo de fístulas, estenosis, abscesos perianales y granulomas, típicamente en colon e íleon, generando síntomas de obstrucción intestinal.<sup>8</sup>

Las manifestaciones gastrointestinales pueden ser inespecíficas y sutiles, lo que conlleva un diagnóstico tardío y el desarrollo de complicaciones como: mayor

número de episodios infecciosos asociados al manejo inmunosupresor para lograr el control de la enfermedad, retraso en el crecimiento y necesidad de requerir procedimientos gastrointestinales, incrementando significativamente la morbilidad de los pacientes.<sup>9,10</sup>

Por lo tanto, dentro del seguimiento de los pacientes con EGC, es importante el reconocimiento de estos síntomas para un diagnóstico y tratamiento oportunos. Para ello es importante contar con la colaboración de gastroenterología para determinar qué pacientes ameritan endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, con el fin de crear un impacto positivo en la calidad de vida y supervivencia global de los pacientes.<sup>3,4</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar el tipo y frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico confirmado de EGC y con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2005 y enero de 2021. El diagnóstico se realizó mediante la técnica 1, 2, 3 dihidrorodamina (DHR) por citometría de flujo o a través de la detección de la variante patogénica en el gen blanco y/o subunidad alterada por medio de la determinación de la expresión de la proteína. La recolección de datos se efectuó a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se expresó en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como medianas y rangos. Se utilizó el software SPSS versión 25.0 para el análisis de datos.

## RESULTADOS

El estudio incluyó 52 pacientes con EGC, con mediana de edad de 54 meses (rango 4-215 meses) en el momento del diagnóstico. De los pacientes incluidos, el 80.8% (n = 42) fueron hombres y el 19.2% restante mujeres (n = 10). El 75% (n = 39) permanecían vivos al momento del estudio y el 25% fallecieron (n = 13). El 67.3% (n = 35) de los pacientes presentaron herencia ligada a X y el restante 32.7% (n = 17) autosómica recesiva (*Tabla 1*). Se identificaron mutaciones hemiciotas del gen *CYBB* en 33 pacientes (63.5%), las

**Tabla 1:** Características demográficas de 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

	n (%)
Edad (meses) media al momento del diagnóstico*	54 [4-215]
Sexo	
Femenino	10 (19.2)
Masculino	42 (80.8)
Tipo de herencia	
Ligada al X recesiva	35 (67.3)
Autosómica recesiva	17 (32.7)
Gen y proteína afectada	
CYBB; gp91 <sup>phox</sup>	33 (63.5)
NCF1; p47 <sup>phox</sup>	7 (13.5)
CYBA; p22 <sup>phox</sup>	4 (7.7)
NCF2; p67 <sup>phox</sup>	8 (15.4)

\* Media [rango].

cuales incluyeron deleciones (n = 9), sin sentido (n = 6), con cambio erróneo (n = 15), en sitio de empalme (n = 2) e inserción (n = 1). En ocho (15.4%) pacientes, se reportaron mutaciones bialélicas en NCF2, correspondientes a seis mutaciones homocigotas (deleción n = 2, sin sentido n = 1, con sentido erróneo n = 2, en sitio de empalme n = 1) y dos mutaciones heterocigotas compuestas (deleción + sin sentido; deleción + con sentido erróneo). Otras mutaciones homocigotas se encontraron en CYBA (n = 4, 7.7%) y en NCF1 (n = 7, 13.5%) (Tabla 2). No se identificaron mutaciones en NCF4 ni en CYBC1.

### Manifestaciones gastrointestinales

Se presentaron manifestaciones gastrointestinales en 86.5% (n = 45) de los pacientes con EGC. Las más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%, n = 28) y diarrea crónica (46.2%, n = 24). El 42.3% (n = 22) presentó vómito, seguido de constipación (21.2%, n = 11) y náuseas (23.1%, n = 12). En cavidad oral, el 23.1% (n = 12) de los pacientes presentó gingivitis generalizada y el 21.2% (n = 11) reportó sangrado de tubo digestivo bajo (hematoquecia o rectorragia). La disfagia se registró en tres (5.8%) pacientes, siendo causada por diferentes condiciones: 1) debido a un absceso cervical, 2) por compresión extrínseca del esófago superior a causa de una vena subclavia derecha aberrante y 3) por una esofagitis crónica leve. Se encontraron fisuras y abscesos perianales en 3.8% (n = 2) y 13.5% (n = 7) de los casos, respectivamente; dos pacientes con abscesos perianales requirieron manejo quirúrgico. En dos casos,

la oclusión intestinal se presentó secundaria a tuberculosis intestinal, requiriendo intervención quirúrgica; otros tres pacientes presentaron pseudooclusión intestinal, lo que ameritó únicamente manejo médico (Tabla 3).

De los 52 pacientes, el 46.6% (n = 21) presentaron cuatro o más síntomas/signos gastrointestinales

**Tabla 2:** Genotipo de 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Tipo de variantes patogénicas en genes blanco	n (%)
CYBB	33 (63.5)
Con sentido erróneo	15
Deleción	9
Sin sentido	6
En sitio de empalme	2
Inserción	1
NCF2	8 (15.4)
Con sentido erróneo	2
Deleción	2
Sin sentido	1
En sitio de empalme	1
Deleción + sin sentido	1
Deleción + con sentido erróneo	1
NCF1	7 (13.5)
Deleción	7
CYBA	4 (7.7)
Deleción	1
Sin sentido	1
Con sentido erróneo	1
Sitio de empalme	1

**Tabla 3:** Manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Manifestación gastrointestinal	n (%)
Dolor abdominal	28 (53.8)
Diarrea crónica	24 (46.2)
Vómito	22 (42.3)
Constipación	11 (21.2)
Náuseas	12 (23.1)
Gingivitis generalizada	12 (23.1)
Sangrado de tubo digestivo (hematoquecia/rectorragia)	11 (21.2)
Disfagia	3 (5.8)
Fisuras perianales	2 (3.8)
Abscesos perianales	7 (13.5)
Oclusión intestinal	5 (9.6)
Enfermedad tipo Crohn	0 (0.0)

**Tabla 4:** Relación entre sexo, tipo de herencia y manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Paciente	Sexo	Tipo de proteína alterada	Manifestaciones gastrointestinales
1	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, vómito
2	F	p67 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, constipación, diarrea, fisura perianal
3	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, oclusión intestinal*
4	F	p67 <sup>phox</sup>	Ninguna
5	M	p67 <sup>phox</sup>	Gingivitis
6	F	p22 <sup>phox</sup>	Ninguna
7	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, disfagia,‡ gingivitis
8	M	gp91 <sup>phox</sup>	Hematoquecia, vómito
9	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis
10	M	p47 <sup>phox</sup>	Diarrea, oclusión intestinal*
11	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, constipación, vómito
12	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, disfagia§
13	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, vómito
14	M	gp91 <sup>phox</sup>	Absceso perianal
15	M	p67 <sup>phox</sup>	Diarrea
16	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito
17	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito
18	M	gp91 <sup>phox</sup>	Diarrea, vómito
19	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal
20	M	p22 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, vómito, gingivitis
21	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, vómito, absceso perianal
22	M	p47 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea, disfagia¶
23	F	p47 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, gingivitis
24	F	p67 <sup>phox</sup>	Constipación
25	M	gp91 <sup>phox</sup>	Constipación, vómito, oclusión intestinal
26	M	gp91 <sup>phox</sup>	Vómito
27	M	gp91 <sup>phox</sup>	Ninguna
28	M	p67 <sup>phox</sup>	Hematoquecia, diarrea, vómito
29	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito
30	M	p22 <sup>phox</sup>	Absceso perianal
31	M	p67 <sup>phox</sup>	Diarrea, dolor abdominal, absceso perianal
32	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal
33	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, pseudooclusión intestinal, fístula enterocutánea
34	M	p47 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea
35	M	gp91 <sup>phox</sup>	Absceso perianal
36	M	p47 <sup>phox</sup>	Ninguna
37	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas
38	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea, pseudooclusión intestinal
39	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis, absceso perianal
40	M	gp91 <sup>phox</sup>	Ninguna
41	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, gingivitis, absceso perianal, vómito
42	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, gingivitis
43	M	gp91 <sup>phox</sup>	Constipación, vómito
44	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, vómito
45	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, vómito
46	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, vómito
47	F	p47 <sup>phox</sup>	Ninguna
48	F	p47 <sup>phox</sup>	Ninguna
49	M	gp91 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, diarrea
50	M	gp91 <sup>phox</sup>	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis
51	F	p47 <sup>phox</sup>	Constipación
52	F	p22 <sup>phox</sup>	Dolor abdominal, diarrea, gingivitis, fisura perianal

\* Por tuberculosis intestinal. ‡Por absceso cervical. §Por vena subclavia derecha aberrante. ¶Esofagitis crónica leve.

F = femenino. M = masculino.

**Tabla 5:** Hallazgos endoscópicos en seis pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Hallazgo endoscópico	n (%)
Esofagitis crónica leve	1 (16)
Pangastropatía erosiva	4 (66)
Bulboduodenitis	2 (33)
Úlceras duodenales	1 (16)
Pancolitis nodular	1 (16)

concomitantes al momento del estudio. En pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB*, la afección gastrointestinal fue más frecuente, presentando más de cuatro síntomas gastrointestinales en el 28.8% (n = 15) de los casos. Los pacientes con enfermedad autosómica recesiva presentaron más de cuatro síntomas gastrointestinales en el 11.5%: *NCF1* 3.8% (n = 2), *CYBA* 3.8% (n = 2), *NCF2* 3.8% (n = 2) (Tabla 4). Se realizó estudio endoscópico del tracto gastrointestinal en el 11.5% (n = 6) de los pacientes. En cinco casos se realizó panendoscopia, reportándose principalmente la presencia de esofagitis crónica leve, pangastropatía erosiva, bulboduodenitis y úlceras duodenales. En un paciente se realizó colonoscopia, reportando pancolitis nodular (Tabla 5). Las principales indicaciones para la realización del estudio fueron dolor abdominal y sangrado del tubo digestivo bajo. Un paciente desarrolló fístulas enterocutáneas como manifestación similar a enfermedad de Crohn; sin embargo, en ningún caso se corroboró la presencia de enfermedad intestinal inflamatoria por estudio histopatológico. Todos los pacientes fueron negativos para infección por *Helicobacter pylori* y las úlceras duodenales fueron negativas para etiologías fúngicas y virales.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen las características demográficas y manifestaciones inflamatorias gastrointestinales de 52 pacientes con EGC en un hospital de tercer nivel. Se reportó una mediana de edad al diagnóstico de 54 meses, específicamente en 76% de los pacientes antes de los cinco años de edad, similar a lo reportado en India, Europa y Estados Unidos.<sup>11-13</sup>

El 67.3% (n = 35) de los pacientes presentaron variantes patogénicas en el gen *CYBB* y defecto a nivel de la glucoproteína transmembrana gp91<sup>phox</sup> con un patrón ligado al X, lo cual explica la predominancia del género masculino con 80.8% (n = 42). Esto se ha reportado también en otras revisiones internacionales.<sup>13,14</sup>

Con respecto a la enfermedad autosómica recesiva, las variantes patogénicas en *NCF2* se presentaron en el 15.4% (n = 8) de los casos, lo cual difiere con otras cohortes donde los defectos en *NCF1* son más frecuentes hasta en un 30%.<sup>15</sup>

En este estudio el 86.5% (n = 45) de los pacientes presentaron alguna manifestación gastrointestinal, siendo mayor que lo reportado en otras series de Estados Unidos, India y Francia, donde dichas manifestaciones se presentaron en 32.8 a 60% de los pacientes.<sup>5,14,16</sup>

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%), diarrea (46.2%), vómito (42.3%) y constipación (11%), los cuales también se presentan con mayor frecuencia en otras revisiones internacionales.<sup>16,17</sup>

La gingivitis generalizada se reportó en el 23.1% (n = 12) de los casos, lo cual fue similar a lo reportado en la cohorte mexicana,<sup>7</sup> sin embargo, en un menor porcentaje, comparado con otras series a nivel internacional, donde se reporta hasta en el 58% de los casos.<sup>17</sup> Esto posiblemente por un infradiagnóstico y menor concientización sobre la enfermedad periodontal en nuestro país.<sup>4</sup>

En el registro de la Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos (USIDNET, por sus siglas en inglés), se reportaron dolor abdominal, diarrea crónica y constipación en 26.8, 8.7 y 12.3%, respectivamente; sin embargo, la diarrea crónica estaba presente en todos los pacientes con diagnóstico de EII confirmado por histopatología, lo cual resalta la necesidad de excluir dicho diagnóstico en este grupo de pacientes.<sup>10</sup>

La presencia de enfermedad perianal (abscesos y fístulas perianales) se encontró en un 17.3% (n = 9), siendo similar a lo reportado en la primera cohorte mexicana, Estados Unidos e Israel;<sup>7,10,13,18</sup> sin embargo, su presencia fue menor, comparado con series de China, donde el hallazgo de abscesos perianales es del 38.5%.<sup>9</sup>

La EII en pacientes con EGC se ha descrito en el 4-58% de los casos y presenta similitudes histológicas y endoscópicas con la enfermedad de Crohn, que incluyen: afección de cualquier parte del tracto gastrointestinal, presencia de un fenotipo inflamatorio con desarrollo de erosiones, estenosis, fístulas entéricas, fisuras perianales y visualización de granulomas en el examen histológico;<sup>19</sup> sin embargo, es importante entender la EII en estos pacientes como una entidad distinta por el tipo de tratamiento e impacto en la morbilidad.<sup>19</sup>

En la cohorte mexicana, la presencia de granulomas intestinales se reportó en un 11%, y la coexistencia con EII en cuatro (4.3%) casos.<sup>7</sup> Sin embargo, en nuestra revisión, en ningún paciente se reportaron datos sugestivos de granulomas intestinales por estudios de gabinete. En cuanto a los hallazgos endoscópicos, en



la cohorte de Khangura y colaboradores, se reportaron presencia de esofagitis en 21% de los pacientes, junto con involucre gástrico y duodenal en 74 y 37% de los sujetos, respectivamente, destacando la presencia de eritema, erosiones y úlceras. Asimismo, se reportó la presencia de colitis en el 74% y el 93% afección anorrectal (fístulas, úlceras, fisuras, eritema o erosiones).<sup>8</sup>

En nuestra revisión, se realizó estudio endoscópico a seis pacientes, destacando la presencia de esofagitis, bulboduodenitis, y sólo en uno se reportó pancolitis nodular; sin embargo, en ningún paciente se confirmó el diagnóstico de EII por histopatología, lo cual demuestra la necesidad de determinar aquellos casos que ameritan un estudio endoscópico para identificar estas manifestaciones y lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>4</sup>

En publicaciones como la de Falcone y Magnani, se estableció que los pacientes con variantes patogénicas en *CYBB* (ECG ligada al X) presentan mayor frecuencia y desarrollo de manifestaciones infecciosas e inflamatorias de tipo intestinal, comparado con pacientes con enfermedad autosómica recesiva.<sup>14,20</sup>

En nuestro estudio, los pacientes con variantes patogénicas en *CYBB* presentaron mayor número de manifestaciones gastrointestinales (28.8%), sobre todo enfermedad perianal, contrastado con aquellos con enfermedad autosómica recesiva (11.5%) (*Tabla 4*).

Un estudio realizado por Kuhns y colaboradores encontró que la gravedad de las manifestaciones inflamatorias y la tasa global de supervivencia se relaciona directamente con la producción residual de especies reactivas de oxígeno, independientemente del gen afectado y del tipo de herencia;<sup>15</sup> sin embargo, los resultados en la cohorte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) reportaron que ni el genotipo ni la producción residual de especies reactivas predijeron el fenotipo, la aparición y severidad de las manifestaciones gastrointestinales.<sup>21</sup>

Estos hallazgos sugieren la necesidad de futuras investigaciones para poder determinar qué factores y/o biomarcadores predicen el desarrollo de manifestaciones inflamatorias en estos pacientes al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.<sup>21</sup>

## CONCLUSIÓN

Este estudio reveló que las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en pacientes mexicanos con EGC y que aún existe subdiagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, comparado con la literatura internacional. Lo anterior ilustra la importancia de contar con personal médico capacitado para la detección temprana, así como la necesidad de un manejo interdisciplinario con el servicio de gastroenterología y la creación de nuevas herramientas de tamizaje para el diagnóstico

y tratamiento oportuno de estos pacientes, con el fin de mejorar la calidad de vida, la supervivencia y la morbilidad.

## REFERENCIAS

1. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61 (2): 101-113.
2. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtmann 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.
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 [Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex*. 2020; 67 (4): 370-380. Spanish.
4. Toledo M, Campos A, Scheffler-Mendoza S, León-Lara X, Onuma-Zamaya H, Espinosa S et al. Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica [Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex*. 2021; 68 (3): 198-205.
5. Raptaki M, Varela I, Spanou K, Tzanoudaki M, Tantou S, Liatsis M, Constantinidou N et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol*. 2013; 33 (8): 1302-1309. doi: 10.1007/s10875-013-9940-z. Epub 2013 Oct 1. Erratum in: *J Clin Immunol*. 2014; 34 (8): 1018.
6. Robles-Marhuenda A, Álvarez-Troncoso J, Rodríguez-Pena R, Busca-Arenzana C, López-Granados E, Arnalich-Fernández F. Chronic granulomatous disease: single-center spanish experience. *Clin Immunol*. 2020; 211: 108323.
7. 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): 475-493.
8. Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezado M, Zhao X, Marciano B et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (3): 395-402.e5.
9. Zhou Q, Hui X, Ying W, Hou J, Wang W, Liu D et al. A cohort of 169 chronic granulomatous disease patients exposed to BCG vaccination: a retrospective study from a single center in Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol*. 2018; 38 (3): 260-272.
10. LaBere B, Gutierrez MJ, Wright H, Garabedian E, Ochs HD, Fuleihan RL et al. Chronic granulomatous disease with inflammatory bowel disease: clinical presentation, treatment, and outcomes from the USIDNET registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10 (5): 1325-1333.e5.
11. Rawat A, Vignesh P, Sudhakar M, Sharma M, Suri D, Jindal A et al. Clinical, immunological, and molecular profile of chronic granulomatous disease: a multi-centric study of 236 patients from India. *Front Immunol*. 2021; 12: 625320.
12. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009; 4 (4): e5234.
13. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI et al. Chronic granulomatous disease. Report on a

- national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (3): 155-169.
14. Magnani A, Brosselin P, Beaute J, de Vergnes N, Mouy R, Debre M et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 655-662.e8.
  15. 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 (27): 2600-2610.
  16. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004; 114 (2): 462-468.
  17. Pasic S, Minic A, Minic P, Veljkovic D, Lilic D, Slavkovic B et al. Long-term follow-up and prognosis of chronic granulomatous disease in Yugoslavia: is there a role for early bone marrow transplantation? *J Clin Immunol*. 2003; 23 (1): 55-61.
  18. 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.
  19. Yang AH, Sullivan B, Zerbe CS, De Ravin SS, Blakely AM, Quezado MM et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11 (5): 1401-1416.
  20. Falcone EL, Holland SM. Gastrointestinal complications in chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019; 1982: 573-586.
  21. Kamal N, Taneja SL, Ali R, Quinn G, Kuhns DB, De Ravin SS et al. Determining predictors of gastrointestinal disease in patients with chronic granulomatous disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (6): S-1145-S-1146.

Correspondencia:

**Dra. Lizbeth Blancas Galicia**

Laboratorio de Inmunodeficiencias. Instituto Nacional de Pediatría

Torre de Investigación 9º piso, Insurgentes Sur 3700, Letra C,

Alc. Coyoacán, C.P. 04530. Ciudad de México, México.

Tel: 5510840900

**E-mail:** blancas.lizbeth@gmail.com