

## Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen **23**  
Volume

Número **2**  
Number

Abril-Junio **2003**  
April-June

*Artículo:*




### Enfermedad crónica granulomatosa: presentación de un caso y aspectos generales

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# Enfermedad crónica granulomatosa: presentación de un caso y aspectos generales

MARICRUZ JUÁREZ ESCOBAR,\* ROCÍO PEÑA ALONSO,\* JOSÉ DE JESÚS CORIA,\* DEMÓSTENES GÓMEZ BARRETO\*

## RESUMEN

La enfermedad crónica granulomatosa (ECG) se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades de carácter hereditario que cursan con alteraciones del mecanismo de destrucción de los microorganismos porque las células fagocíticas son incapaces de generar superóxido y otras especies reactivas de oxígeno en los fagosomas intracelulares. Propiciando la formación de granulomas. Los órganos más frecuentemente afectados son: ganglios linfáticos, piel, pulmones, hígado y aparato digestivo, las lesiones pueden ser grandes y numerosas y causar efecto de masa, obstrucción y disfunción de los órganos afectados. El tratamiento con gamma interferón incrementa la capacidad de los neutrófilos para generar superóxido, siendo más efectivo en pacientes con una mutación en la unión intrón exón adyacente al tercer intrón del gen CYBB que codifica la proteína gp91-phox.

En este artículo se presenta el caso de un niño masculino de 3 años de edad, que presentaba ECG muy probablemente ligada al cromosoma X ya que tiene 2 hermanas clínicamente sanas y un hermano fallecido. El consejo genético fue parte del manejo.

**Palabras clave:** enfermedad crónica granulomatosa, microorganismos.

## ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is an heterogenic group of hereditary diseases characterized by inability of the phagocytic cells to kills microorganisms. That produces granulomas in different organs, the more affected organs are limphatic nodes, skin, lungs, liver and digestive system. Treatment with gamma interferon produces good results. In this article we present a case of a three years old child with sex-linked CGD. After diagnosis and treatment. Genetic conseil was also done.

**Key words:** chronic granulomatous disease, microorganisms.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 3 años de edad que acude a la consulta externa por fiebre y linfadenopatías cervicales.

Originario y residente de la ciudad de México, padre de 32 años, sano que se dedica al comercio, madre

de 27 años, sana dedicada a las labores del hogar; dos hermanas de 12 y 4 años de edad sanas y un hermano que murió 6 años antes por probable tuberculosis pulmonar. Otros antecedentes familiares sin importancia para el padecimiento. Casa habitación ubicada en zona urbana que cuenta con todos los servicios intradomiciliarios, sin convivencia con animales.

Producto del cuarto embarazo de término, de madre sana, que cursó sin complicaciones con control prenatal a partir del segundo mes; parto eutócico, atendido en medio hospitalario; peso al nacer 3,500 g. No presentó complicaciones perinatales, lloró y respiró al nacer, se ignora la calificación de Apgar. Alimentado

\* Departamento de Infectología y Patología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

*Correspondencia:* Maricruz Juárez Escobar. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, 14000.

al seno materno y leche maternizada hasta los 6 meses cuando se inició ablactación integrándose a la dieta familiar a los 18 meses. Sedestación a los 6 meses, bipedestación a los 10 meses, deambulación a los 12 meses. Esquema de vacunación completo habiendo mostrando cartilla de vacunación. Se refiere alergia a sulfonamidas.

Entre los antecedentes personales del paciente se refiere que a los 7 meses de edad estuvo hospitalizado por cuadro diarreico y deshidratación. A los 18 meses tuvo bronquitis que también ameritó hospitalización. Se mencionan además cuadros repetitivos de infecciones respiratorias, 6 a 8 al año y episodios de diarrea, 5 a 6 por año.

Inició su padecimiento seis semanas antes con fiebre intermitente de 38°C acompañada de rinorrea hialina y tos esporádica no productiva; presentó además una masa tumoral en región cervical izquierda, no dolorosa por lo que acudió con médico particular quien indicó amoxicilina con ácido clavulánico y otros medicamentos no especificados, con lo cual disminuyó el tamaño de la masa cervical aunque siguió presentando fiebre intermitente hasta de 38.3°C, con periodos sin fiebre que duraban 4 días, sin otros síntomas. Unos días después presentó nuevamente crecimiento ganglionar y picos febriles por lo que acude a hospital de tercer nivel de atención. A la exploración física: peso 11.0 kg (p10), talla 86 cm (p50), temperatura 36.5°C, FR 22 x min, FC 104 x min. En buen estado general, piel sin exantemas; oídos normales. Faringe hiperémica, amígdalas congestivas, secreciones orofaríngeas hialinas. Ganglios linfáticos cervicales bilaterales aumentados de tamaño, el mayor de 3.0 cm, en el lado izquierdo, de consistencia firme, no doloroso, adherido a planos profundos, el resto de la exploración no reveló otros datos anormales. Los estudios de laboratorio: hemoglobina 11.4 g/dL, hematócrito 34%, leucocitos 13,000/mm<sup>3</sup>: segmentados 48%, linfocitos 35%, monocitos 13%, bandas 4%. Examen general de orina sin alteraciones; en el cultivo de exudado faríngeo no se aislaron gérmenes patógenos; urocultivo y coproparasitoscópico negativos. Se toman tres muestras consecutivas de jugo gástrico para búsqueda de BAAR que fueron negativas; la telerradiografía del tórax mostró crecimiento de ganglios parahiliares, PPD del paciente fue de 10 mm a las 48 horas.

Con estos hallazgos se decide tomar biopsia de ganglio linfático cervical, la cual se lleva a cabo sin complicaciones. De acuerdo con el informe inicial de la biopsia (linfadenitis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis) se inicia tratamiento con tres antifímicos. Se cita a los familiares adultos que conviven con el niño a quienes se toma telerradiografía del tórax, las cuales se encuentran sin alteraciones. También se les aplica la intradermorreacción con PPD: la abuela materna del niño tuvo PPD de 20 mm a las 48 h, el padre y madre fueron negativos. BAAR en expectoración de la madre, padre y abuela negativos. Unos días después de iniciado el tratamiento, el niño regresa por fiebre persistente y mal estado general, por lo que se solicita revisión de la biopsia de ganglio linfático dado el antecedente de su hermano que falleció y las infecciones recurrentes, se solicitó al Departamento de Patología (Dra. Peña) la revisión de la biopsia de ganglio linfático con revaloración del diagnóstico.

**Dr. Demóstenes Gómez Barreto.** Jefe del Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México.

**Dr. Gómez Barreto.** En resumen: se trata de un niño de 3 años con un cuadro de fiebre persistente y como un dato presuntivo a la exploración física de linfadenomegalias cervicales de 6 semanas de evolución que mostraron cierta mejoría con la administración de amoxicilina clavulanato. Aunque la intradermorreacción fue positiva y si bien la abuela del niño, quien convive con él, tuvo una respuesta al PPD positiva, la telerradiografía del tórax y BAAR en expectoración fueron negativos, lo que puso en duda el diagnóstico de tuberculosis. Llama la atención que a su corta edad este niño haya tenido dos hospitalizaciones, así como infecciones recurrentes, lo cual pudiera ser lo habitual en algún niño con factores de riesgo como alergia o asistencia a estancias infantiles, sin embargo, si se suman las infecciones repetitivas de las vías aéreas y 5 a 6 cuadros diarreicos al año, se debe descartar la posibilidad de alguna inmunodeficiencia. En la historia de este niño existe un antecedente que se debe tomar en cuenta que es el fallecimiento de un hermano en este hospital hace 6 años, con una historia clínica muy semejante al caso que nos ocupa. El tener 2 hermanas de 4 y 12 años sanas nos debe hacer sospechar en una

enfermedad hereditaria recesiva y dado que los dos casos en estudio son varones, no descartaría la posibilidad de algún padecimiento ligado al cromosoma X.<sup>1</sup> Al revisar el expediente del hermano fallecido obtuvimos el dato de que era similar al de este paciente, y aunque no se autorizó la autopsia, que hubiera sido deseable, tenía biopsias de ganglio linfático y pulmón diagnosticadas como inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis. Si bien, la tuberculosis puede afectar a varios miembros en una familia sobre todo cuando se trata de niños pequeños, el caso de nuestro paciente no convivió con su hermano fallecido y en el estudio epidemiológico de COMBE no se encontró tuberculosis en la familia. El dato epidemiológico en el paciente pediátrico es fundamental para el diagnóstico. La similitud de situaciones clínicas de ambos pacientes del sexo masculino y con dos hermanas sanas, nos hizo pensar en otras posibilidades no relacionadas con tuberculosis. Con estos antecedentes después de descartar tuberculosis en la familia se debe reinterrogar a los padres sobre factores de riesgo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida ya que es una entidad a descartar en pacientes con infecciones recurrentes a temprana edad, lo que dio resultados negativos por lo que se insistió en otras posibilidades.

**Dra. Juárez (Médico tratante).** nos puede comentar acerca del estudio familiar y tengo entendido que usted revisó el expediente del hermanito que falleció ¿podría usted relatarnos el caso?

**Dra. Maricruz Juárez.** El estudio de Combe en la familia fue negativo, sin embargo la madre comentó que cuando su primer hijo falleció, convivía con la familia un hermano que era alcohólico y tosedor crónico. Se reinterrogó a los padres y no se encontraron datos que sugirieran la posibilidad de síndrome de inmunodeficiencia congénita y adquirida ya que el ELISA para VIH fue negativa.

La historia del hermano que falleció 6 años antes quien acudió al hospital a los 2 años de edad por fiebre de dos meses de duración de predominio vespertino y nocturno, pérdida de peso y disfonía; a la exploración física se le encontró un ganglio submandibular que fue resecado y diagnosticado como linfadenitis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis, por lo que se inició tratamiento antifímico durante 9

meses con mejoría del cuadro clínico. Se investigó a la familia y se encontró que la abuela materna tenía PPD positivo de 10 mm; las radiografías de tórax de los familiares no mostraron alteraciones. Dos meses después de terminar el tratamiento antifímico reingresó al hospital por fiebre de 40°, malestar general, hiporexia y polipnea. La radiografía y TAC de tórax mostraron imagen hiperdensa del hemitórax izquierdo con múltiples imágenes redondeadas adyacentes al bronquio principal. Se inició tratamiento con dicloxacilina y cloramfenicol sin mejoría, por lo que se realizó toracotomía exploradora y toma de biopsia, sin embargo horas después las condiciones del niño empeoraron, presentó choque séptico y falleció. No se autorizó la autopsia.

**Dr. Gómez Barreto.** Con estos antecedentes solicitamos una revisión conjunta con el departamento de patología y solicitamos que se revisaran las biopsias del hermano que había fallecido.

**Dra. Peña** nos puede mostrar los hallazgos de estos niños

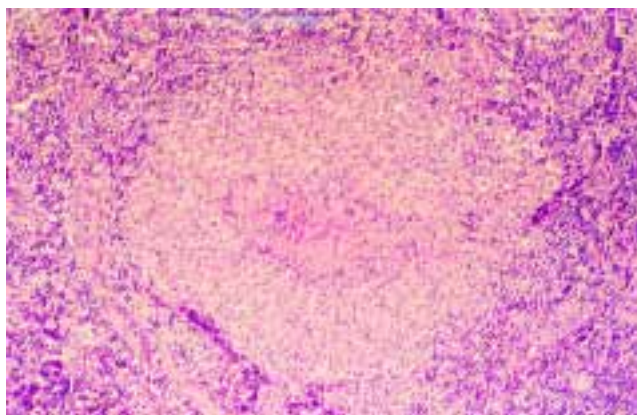
## PATOLOGÍA

Designados como biopsia de ganglio linfático, se recibieron cuatro fragmentos nodulares de tejido que medían 0.5 cm cada uno, de color café amarillento de aspecto granular. Al estudio histológico se corroboró que correspondían a ganglios linfáticos, los cuales mostraban cúmulos de histiocitos epitelioides (granulomas) con necrosis central bordeada por histiocitos ordenados a manera de palizada (figura 1). Entre los histiocitos había algunas células multinucleadas de tipo Langhans y también granulomas sin necrosis. Los granulomas son agregados focales y compactos de células inflamatorias mononucleares que se forman como respuesta a la persistencia de productos no degradables o como respuesta a hipersensibilidad y reflejan una falla de los procesos inflamatorios agudos para destruir a los agentes invasores.<sup>1</sup> Debido a que este tipo de inflamación supurativa se puede observar en varias entidades como la enfermedad por arañazo de gato, infección por micobacterias atípicas, brucelosis, infección por *Yersinia*, linfadenitis por hongos entre otras, con el objeto de investigar otras posibili-

dades se hicieron tinciones especiales para hongos, bacterias y bacilos ácido alcohol resistentes, las cuales fueron negativas. En sesión conjunta se consideró que aun cuando no se demostró la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes, el informe inicial de la biopsia fue de linfadenitis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis debido a que ésta es la causa más frecuente de linfadenitis granulomatosa en nuestro medio. Se inició manejo antifímico y se hicieron los estudios pertinentes en la familia para detectar a los portadores de tuberculosis, sin embargo no se encontraron datos de tuberculosis entre los familiares y debido a que el niño no mejoraba, se solicitó la revisión del caso. Se supo entonces que un hermano del paciente había muerto en el hospital seis años antes por una bronconeumonía abscedada que ameritó drenaje quirúrgico. Se revisaron las biopsias de ganglio linfático y pulmón del hermano, en las cuales se encontraron granulomas supurativos (con necrosis central y polimorfonucleares) con algunas células multinucleadas. Con estos hallazgos y los datos clínicos se estableció el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica probablemente ligada al cromosoma X.

#### COMENTARIO

El término enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades de carácter hereditarias que cursan con alteraciones del mecanismo de destrucción (muerte celular) de mi-



**Figura 1.** Biopsia de ganglio linfático en la que se observan cúmulos de histiocitos epitelioides (granulomas) con necrosis central.

croorganismos, debido a que las células fagocíticas son incapaces de generar superóxido y otras especies reactivas de oxígeno en los fagosomas intracelulares que contienen los microorganismos ingeridos, propiciando la formación de granulomas. Las lesiones de la enfermedad granulomatosa crónica muestran una mezcla de inflamación granulomatosa crónica, necrosis y supuración; los órganos afectados con mayor frecuencia son: ganglios linfáticos, piel, pulmones, hígado, aparato digestivo y otros; las lesiones pueden ser grandes y numerosas, lo cual puede ocasionar efecto de masa e incluso obstrucción con la consecuente disfunción de los órganos afectados.<sup>2-4</sup> El Dr. Landing<sup>5</sup> describió las lesiones anatomopatológicas de esta enfermedad y observó la presencia de un pigmento amarillo oro en el citoplasma de los histiocitos que corresponde a productos de degradación celular y bacteriana, y que se observa en la fase crónica del padecimiento; en las biopsias de estos dos niños no se observó este pigmento.

La incidencia de la enfermedad se ha estimado en 1:250,000 a 1:500,000. Afecta con mayor frecuencia a niños quienes presentan síntomas desde los primeros años de vida, sin embargo también se han descrito casos que se diagnostican hasta la segunda o tercera década de la vida. En 60% de los casos la herencia está ligada al cromosoma X y en el resto es autonómica recesiva, y hay algunos casos con mutaciones de novo.<sup>6</sup>

El defecto a nivel celular está en la fosfato-oxidasa-nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADPH) es la enzima que cataliza la producción de superóxido en los fagosomas; cuando ésta es disfuncional, los fagocitos (neutrófilos, eosinófilos y macrófagos) son incapaces de destruir a ciertos microorganismos catalasa positivos. Los gérmenes que se han aislado en las infecciones asociadas a este tipo de pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella* sp., *Serratia* spp., *Pseudomonas cepacia*, *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis*. No se han aislado microorganismos productores de peróxido y catalasa negativos como *Streptococcus* y *H. influenzae*. Los avances en biología molecular permitieron la comprensión de los mecanismos de la EGC al demostrarse los defectos moleculares del sistema fosfato-oxidasa-nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADPH). El sistema oxidasa



NADPH está integrado, por lo menos, por cinco componentes, dos asociados a membrana: gp91-phox y p22-phox, los cuales forman parte del citocromo b558 (cadenas B y A del citocromo b558) y los otros tres son componentes citosólicos: p47-phox, p67-phox (p quiere decir proteína y phox, oxidasa de fagocitos) y una proteína de unión-GTP designada rac. Cuando los microorganismos se adhieren a los receptores de membrana estos componentes se ensamblan en la membrana celular o de la vacuola fagocítica con lo cual se activa la oxidasa NADPH generando superóxido. Cualquier defecto en alguno de estos componentes causa pérdida de la actividad enzimática que se manifiesta clínicamente como EGC.<sup>6,7</sup> En la actualidad se conoce la localización y la secuencia de los genes que codifican estas proteínas: el gen del componente gp91-phox (CYBB) se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.1); el de p22-phox (CYBA) en el cromosoma 16q24, el de p47-phox (NCF1) en 7q11.23 y el de p67-phox (NCF2) en 1q25. De estos descubrimientos se deduce que pacientes con la enfermedad ligada al cromosoma X tienen alteraciones del gen que codifica la cadena B de citocromo b558 (CYBB) en cambio los pacientes con la enfermedad autosómica recesiva pueden tener alteraciones ya sea en el gen que codifica la cadena A del de citocromo b558 (CYBA) o bien en alguno de los genes de los factores citosólicos (NCF1 y NCF2); no se han descrito alteraciones del tercer componente citosólico rac.<sup>6,7</sup>

Este caso muy probablemente corresponde a EGC ligada al cromosoma X, ya que se menciona en la historia que el paciente tiene dos hermanas clínicamente sanas y el único hermano falleció antes del nacimiento de este paciente.

La descripción de las alteraciones moleculares ha permitido establecer una correlación entre las características clínicas de la enfermedad y las mutaciones en los genes involucrados en el sistema oxidasa NADPH. El gen CYBB puede tener mutaciones de diversos tipos de modo que la proteína gp91-phox puede estar ausente, disminuida o disfuncional, lo cual es importante no sólo para el consejo genético sino también para el pronóstico y tratamiento. Basta mencionar que la edad en que ocurren las primeras manifestaciones clínicas y la supervivencia están relaciona-

das con el gen involucrado y el tipo de mutación.<sup>4</sup> En cuanto al tratamiento, en un artículo reciente se informa que el tratamiento con gamma interferón incrementa la capacidad de los neutrófilos para generar superóxido y que ésta es más efectiva en los pacientes con una mutación de la unión intrón exón (sitio de splicing) adyacente al tercer intrón del gen CYBB que codifica la proteína gp91-phox.<sup>8</sup>

**Diagnóstico de revisión de patología:** Enfermedad granulomatosa crónica probablemente ligada al cromosoma X

**Dr. Gómez Barreto:** Sabemos que para corroborar el diagnóstico se hicieron pruebas de nitroazul de tetrazolio y quimioluminiscencia. Dra. Maricruz Juárez ¿Nos podría comentar los resultados de la prueba de nitroazul de tetrazolio y si ésta es específica para el diagnóstico de EGC?

**Dra. Maricruz Juárez:** La prueba de nitroazul de tetrazolio consiste en aislar los neutrófilos de los pacientes y estimularlos en presencia de azul de tetrazolio para evaluar la función fagocítica y la producción de superóxido. En los neutrófilos normales, el superóxido que se produce durante la explosión respiratoria reduce el colorante nitroazul de tetrazolio, que en su forma original es amarillo y soluble, a un pigmento de formazan azul intenso que es insoluble y que se observa fácilmente con el microscopio. En los neutrófilos de los enfermos con EGC, las partículas del colorante son fagocitadas, pero la reacción de reducción del colorante está ausente o notablemente disminuida. Los neutrófilos de este niño mostraron ausencia total de la reacción de reducción del colorante. Se hizo la misma prueba a la abuela materna, la madre y las dos hermanas del paciente y se observó la reacción de reducción del colorante en aproximadamente 50% de neutrófilos de la madre y una hermana, lo cual apoya el diagnóstico de EGC ligada al cromosoma X. También se realizó quimioluminiscencia que se utiliza para medir la actividad de la oxidasa y que se encontró disminuida en el paciente.

En cuanto a la especificidad de la prueba de nitroazul de tetrazolio, se ha informado que en los enfermos con deficiencia grave de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6DP) los neutrófilos no reducen el colorante, pero

estos pacientes tienen además anemia hemolítica y niveles bajos de G6PD. También se debe tomar en cuenta que en algunos casos de EGC se conserva la capacidad de producir superóxido, lo cual se presta a una interpretación incorrecta de la prueba sobre todo si se realiza sin un control. Existen otros estudios para establecer el diagnóstico de EGC, como son la tinción con dihidrorodamina 123 y citometría de flujo y también se utiliza Western blot de lisados de neutrófilos en presencia de anticuerpos monoclonales contra p22-phox, gp91-phox, p47-phox y p67-phox.<sup>6</sup>

**Dr. Demóstenes Gómez Barreto:** El mayor problema que enfrentan los enfermos con EGC es el riesgo de infecciones por bacterias productoras de catalasa y por algunos hongos; las bacterias que carecen de catalasa y que generan su propio peróxido son fácilmente eliminadas por los fagocitos afectados por EGC, en cambio las productoras de catalasa inhiben el peróxido de hidrógeno. Los pacientes con EGC tienen infecciones de repetición que se pueden presentar desde los primeros meses de la vida por lo que una vez que se establece el diagnóstico es importante educar a los padres para evitar las fuentes de contagio, sobre todo aquellas que pueden contener hongos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia de los procesos infecciosos de estos pacientes han sido: *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus species*, *Candida species*, *Pseudomonas cepacia*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens* y otros.<sup>9-11</sup> Quiero preguntar a la Dra. Maricruz Juárez cual ha sido la evolución del paciente después de que se estableció el diagnóstico

**Dra. Maricruz Juárez:** Dos meses después el paciente inició con fiebre persistente sin un foco evidente, por lo que se hospitalizó. En la radiografía de tórax había un infiltrado micronodular basal derecho por lo que se inició cobertura antimicrobiana con amoxicilina-clavulanato, dos días después el hemocultivo desarrolló *Salmonella sp* con lo que se cambió a cefotaxima, sin embargo el paciente persistió febril con deterioro clínico y con opacificación pulmonar, la tomografía pulmonar mostró áreas de necrosis con broncograma aéreo a nivel basal por lo que se realizó lobectomía con lo cual mostró mejoría. El parénquima resecado mostró áreas de necro-

sis y lesiones granulomatosas similares a las del ganglio linfático así como una neumonía crónica granulomatosa abscedada.

**Dr. Demóstenes Gómez Barreto:** Dr. Coria nos puede decir ¿qué otras medidas se deben tomar para prevenir las infecciones en estos pacientes?.

**Dr. José de Jesús Coria Lorenzo:** Debido a la alta susceptibilidad a contraer infección, los pacientes deben recibir profilaxis diariamente con trimetoprim sulfametoxazol que es el medicamento de elección por su alta concentración dentro del neutrófilo y por su espectro bacteriano. El uso profiláctico de este medicamento es eficaz para disminuir la frecuencia de infecciones en EGC.<sup>12</sup> Desde 1994 se ha utilizado interferón gamma Ib recombinante para las formas graves, se ha visto que actúa como inmunomodulador al estimular la producción de óxido nítrico en los neutrófilos, logrando disminuir el riesgo de infección en un 50%, la desventaja es que es demasiado cara y en nuestro país es poco accesible.<sup>13,16</sup> Después del cuadro de neumonía que presentó este paciente fue dado de alta con profilaxis antimicrobiana e interferón Gamma Ib recombinante que se logró conseguir desde Alemania, desde entonces el paciente se ha mantenido en buen estado clínico, excepto por un cuadro enteral que requirió tratamiento hospitalario y dos cuadros de rinosinusitis que han respondido con terapia ambulatoria.

**Dr. Demóstenes Gómez Barreto:** Para corregir la deficiencia enzimática se ha utilizado el trasplante de médula ósea, sin embargo la mayor dificultad radica en encontrar un donador compatible y en las complicaciones de este procedimiento como la enfermedad de injerto contra huésped que se ha reportado en algunos de los pocos casos que se han tratado con este procedimiento. Para evitar esta complicación, recientemente se trataron 10 pacientes con trasplante de células troncales periféricas de un hermano con HLA idéntico previo régimen de condicionamiento de los pacientes sin provocarles mieloablación; los resultados fueron satisfactorios.<sup>14</sup> La terapia génica se dirige hacia la transferencia de genes mejorados en las células progenitoras (troncales) y a mejorar las técnicas de trasplante de estas células corregidas para lograr su adecuada reproducción.<sup>15</sup>

## REFERENCIAS

1. Zumia A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996;23:146-158.
2. Baehner RL. Chronic granulomatous disease of childhood: clinical pathological, biochemical, molecular and genetic aspects of the disease. *Pediatr Pathol* 1990;10:143-153.
3. Agus S, Spektor S, Israel Z. CNS granulomatosis in a child with chronic granulomatous disease. *Br J Neurosurg* 2000;14:59-61.
4. Liese J, Kloos S, Jendrosseck V, Petropoulou T, Wintergerst U et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 2000;137:687-693.
5. Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrence infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics* 1957;20:431-8.
6. Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. *Immunol Rev* 1994;138:121-157.
7. Smith RM, Curnutte JT. Molecular basis of chronic granulomatous disease. *Blood* 1991;77:673-686.
8. Ishibashi F, Mizukami T, Kanegasaki S, Motoda L, Kakinuma R, Endo F, Nunoi H. Improved superoxide-generating ability by interferon gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a silice site mutation in CYBB gene. *Blood* 2001;98:436-441.
9. Jabado N, Casanova JL, Haddad E et al. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 1998;27:1437-41.
10. Speert DP. Advances in *Burkholderia cepacia* complex. *Pediatr Resp Rev* 2002;3:230-235.
11. Dorman SE, Guide SV, Conville PS, deCarlo ES, Malech HL et al. *Nocardia* infection y chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2002;15:390-394.
12. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimetoprim-sulfametoxazol prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162:723-726.
13. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-516.
14. Horowitz ME, Barret AJ, Brown MR, Carter CS. et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2000;344:881-888.
15. Kume A, Dinuer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *J Lab Clin Med* 2000;135:122-128.
16. Ahlin EA, Larfars G, Gyllenhammar H et al. Neutrophils from patients with chronic granulomatous disease treated with interferon-gamma show augmented production of nitric oxide. *J Invest Med* 1995;43:S(2):210.

