

Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease

Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica

Madelein Toledo,¹ Alejandro Campos,² Selma Scheffler-Mendoza,³ Ximena León-Lara,¹ Hiromi Onuma-Zamayoa,¹ Sara Espinosa,¹ Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,³ Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity caused by a defect in one of the components of the NADPH oxidase complex, which is responsible for generating reactive oxygen species (ROS) during the respiratory burst in phagocytes. The absence of ROS produced by NADPH oxidase in neutrophils and in macrophages leads to greater susceptibility to certain bacterial and fungal infections, and also to inflammatory manifestations due to a deregulated inflammatory response, which suggests that the ability to adequately regulate inflammatory signaling depends on ROS produced by NADPH oxidase. The disease course in patients with X-linked CGD is more severe, with recurrent invasive infections; in contrast, patients with non-classic CGD do not present invasive bacterial or fungal infections, but have more prominent inflammatory manifestations. The most frequent gastrointestinal manifestations are stomatitis, gingivitis, chronic diarrhea, liver abscesses that are similar to inflammatory bowel disease (IBD), and granulomas that can cause obstruction or stenosis in the esophagus, stomach or intestine. It has been observed that the deficiency of p40phox and ROS (non-classic CGD) are associated with greater susceptibility to colitis and the development of severe inflammation; therefore, it is presented that these proteins participate in the resolution of inflammation. In general, the inflammatory findings in CGD, including gastrointestinal manifestations, are seldom described. In international cohorts, manifestations that are similar to IBD are reported in up to 58% of patients with CGD; however, in the only Mexican cohort, its finding is described in only 4 out of 93 patients (4.3%). In this review, we summarize the gastrointestinal clinical findings of CGD, including infectious and inflammatory manifestations, emphasizing on the latter.

Key words: Chronic granulomatous disease; Inflammatory bowel disease; Granulomas; Gastrointestinal manifestations

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad causado por un defecto en uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, responsable de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el estallido respiratorio en los fagocitos. La ausencia de ERO producidos por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos produce mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, además de manifestaciones inflamatorias por una respuesta inflamatoria desregulada, lo que sugiere que la capacidad para regular adecuadamente la señalización inflamatoria depende de las ERO derivadas de la NADPH oxidasa. Los pacientes con EGC ligada al cromosoma X tienen un curso de enfermedad más grave con infecciones invasivas recurrentes, a diferencia de los pacientes con EGC no clásica, quienes no presentan infecciones bacterianas o fúngicas invasivas, pero con manifestaciones inflamatorias más prominentes. Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son estomatitis, gingivitis, diarrea crónica, abscesos hepáticos, similares a las de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y granulomas, que pueden provocar obstrucción o estenosis en esófago, estómago o intestino. Se ha observado que la deficiencia de p40^{phox} y EROS (EGC no clásica) se asocia a mayor susceptibilidad a colitis y al desarrollo de inflamación severa, por lo que se plantea que estas proteínas participan en la resolución de la inflamación. En general, los hallazgos inflamatorios en la EGC, incluyendo los gastrointestinales, han sido poco descritos. En las cohortes internacionales se reportan manifestaciones similares a EII hasta en 58% de los pacientes con EGC; en cambio, en la única cohorte mexicana se describe su hallazgo solo en cuatro de 93 pacientes (4.3%). En esta revisión resumimos los hallazgos clínicos gastrointestinales de la EGC, incluidas las manifestaciones infecciosas e inflamatorias, con énfasis en las últimas.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica; Enfermedad inflamatoria intestinal; Granuloma; Manifestaciones gastrointestinales

¹Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Gastroenterología, Ciudad de México, México

³Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Lizbeth Blancas-Galicia.
blancas.lizbeth@gmail.com

Recibido: 15-01-2021

Aceptado: 18-05-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.860



Introducción

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC), es una inmunodeficiencia primaria causada por un defecto en uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, responsable de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el estallido respiratorio en los fagocitos, necesarios para contener ciertos microorganismos patógenos.^{1,2,3} La EGC se clasifica según el tipo de herencia y el componente del complejo NADPH oxidasa que se encuentra afectado. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (EGC-LX) como resultado de defectos en la glucoproteína transmembrana gp91^{phox} que es codificada por el gen *CYBB* localizado en el cromosoma X. El resto de los pacientes presentan enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva (EGC-AR) como resultado de defectos en las proteínas p47^{phox} (25 %), p67^{phox}, p22^{phox}, p40^{phox} o la proteína chaperona EROS, codificados por *NCF1*, *NCF2*, *CYBA*, *NCF4* y *CYBC1* respectivamente (Figura 1). La incidencia de EGC autosómica recesiva es mayor en países con altas tasas de uniones consanguíneas.^{1,4}

In vitro, los neutrófilos de pacientes con EGC clásica (por variantes patogénicas en los genes que codifican gp91^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} o p22^{phox}) muestran una reducción de la destrucción de microorganismos, lo que resulta en infecciones recurrentes y graves a ciertas especies de bacterias y hongos. Aunque los fagocitos de muchos pacientes con EGC clásica son completamente incapaces de formar ERO, la producción residual de ERO puede ocurrir para ciertas variantes patogénicas, y tan solo 1 % de la producción normal de ERO parece conferir una enfermedad más leve y una mayor supervivencia. Hasta donde está descrito, todas las variantes patogénicas de EGC clásica afectan por igual a la NADPH oxidasa localizada en la membrana plasmática y en los gránulos, lo que significa que la deficiencia de ERO se manifiesta tanto extracelularmente como intracelularmente. Los pacientes con EGC clásica también suelen estar afectados por diversos trastornos inflamatorios (por ejemplo, formación de granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal y síntomas similares al lupus), que comprenden reacciones inflamatorias desreguladas. Esto sugiere que la capacidad para regular adecuadamente la señalización inflamatoria depende de alguna manera de las ERO derivadas de la NADPH oxidasa.^{1,2,5}

Las variantes patogénicas en el gen de la subunidad citosólica p40^{phox} y la proteína EROS se han caracterizado recientemente y representan un subtipo distinto (no clásico) de EGC. Los defectos de EROS se identificaron originalmente en ratones y se asociaron con una profunda reducción del flavocitocromo b₅₅₈ (compuesto por gp91^{phox} y p22^{phox}) en macrófagos. Los estudios aún son limitados, pero sugieren que los defectos en la expresión del flavocitocromo b₅₅₈ y en la actividad de la NADPH oxidasa son más considerables en monocitos y macrófagos humanos que en los neutrófilos.⁴ Un hallazgo descrito en los pacientes con deficiencia de p40^{phox}

es que sus neutrófilos muestran una incapacidad selectiva para generar ERO intracelulares, mientras que la capacidad de producir ERO extracelulares está intacta, esto implica que en comparación con la EGC clásica, la deficiencia de p40^{phox} se asocia con un comportamiento de los neutrófilos claramente diferente *in vitro*.⁵ Los pacientes con EGC no clásica no presentan infecciones bacterianas o fúngicas invasivas, sin embargo las manifestaciones inflamatorias son más prominentes.⁴

Las ERO tienen el potencial de reaccionar con una amplia variedad de biomoléculas y participar en la señalización celular. Los experimentos *in vitro* con fagocitos de pacientes con EGC clásica establecieron que estas células no solo eran completamente capaces de activar NF-κB o el inflammasoma NLRP3, sino que también producían niveles significativamente elevados de citocinas de forma espontánea, así como en respuesta a la estimulación. La producción exagerada de citocinas se ha confirmado en una línea celular carente de gp91^{phox}, lo que implica que las complicaciones inflamatorias en la EGC no se deben solo a las infecciones asociadas, sino que representan un fenotipo de hiperinflamación inherente. También se observa una afección patológica hiperinflamatoria pronunciada en los pacientes con EGC deficientes en p40^{phox}, lo que sugiere que las ERO que regulan la señalización inflamatoria son principalmente generadas en los sitios intracelulares, de hecho, existe la teoría de que las ERO que promueven la activación de NF-κB y del inflammasoma, provienen de otras fuentes intracelulares de ERO (como la mitocondria) y no de la NADPH oxidasa, ya que si la NADPH oxidasa fuera su fuente, las células no fagocíticas (o los fagocitos en EGC) no podrían producir ninguna citocina proinflamatoria.⁵ En un estudio realizado con ratones deficientes de p40^{phox} observaron una mayor susceptibilidad a colitis inducida por dextrán sulfato sódico y el desarrollo de una inflamación grave, por lo que se ha propuesto que p40^{phox} es esencial para la resolución de la inflamación a través de la regulación a la baja de los receptores de quimiocinas CC tipo 1 y la regulación al alza de las enzimas involucradas en las modificaciones de los glicanos en los neutrófilos.⁶

Felmy *et al.* analizaron el papel de la NADPH oxidasa en la mucosa intestinal. Demostraron que los ratones deficientes en NADPH oxidasa son incapaces de limitar la colonización de la mucosa intestinal y la enteropatía por una cepa no virulenta *S. typhimurium*. Esto indica que una virulencia muy baja es suficiente para causar enteropatía en ratones deficientes en una subunidad de la NADPH oxidasa, lo cual muestra cómo los comensales pueden inducir la enteropatía en pacientes con EGC.⁷ Aviello *et al.* estudiaron la patogénesis de la inflamación intestinal en ratones mutantes *Cyba* (p22^{phox}) deficientes de ERO, demostraron que estos generaron niveles bajos de ERO a nivel intestinal, cursan con una alteración de la capa de moco con penetración bacteriana en las criptas, disbiosis y una respuesta

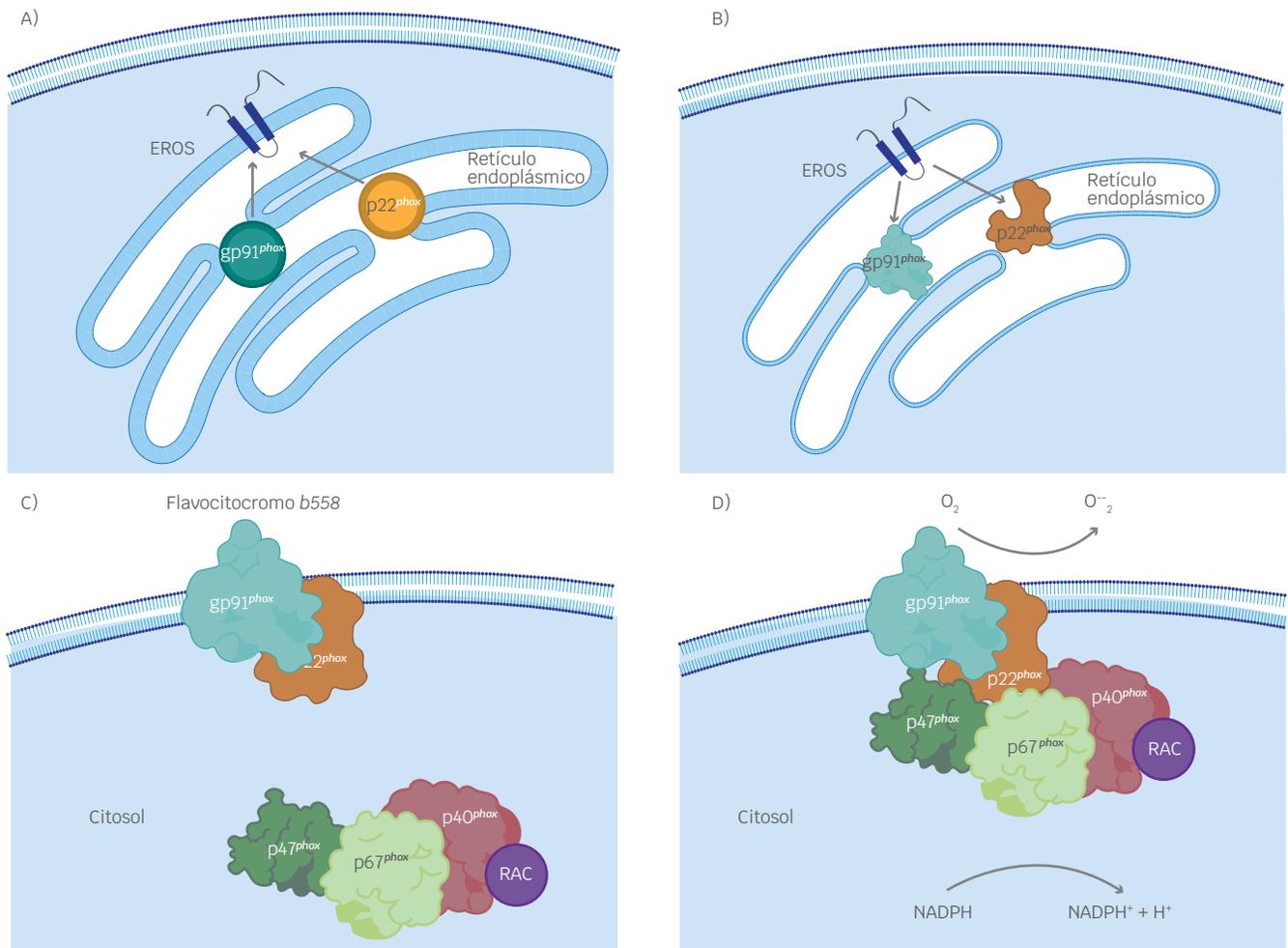


Figura 1. Representación esquemática de las subunidades del complejo NADPH oxidasa. A) La proteína transmembranal EROS se encuentra en el retículo endoplásmico y se encarga de estabilizar a las subunidades gp91^{phox} y gp22^{phox} que se encuentran como monómeros en el retículo endoplásmico. B) Una vez estabilizadas, ocurre la dimerización de estas subunidades para formar el flavocitocromo b558. C) Cuando el complejo se encuentra inactivo, gp91^{phox} y p22^{phox} (flavocitocromo b558) se ubican en la membrana celular y p47^{phox}, p67^{phox} y 40^{phox} en el citosol D) Al ser estimuladas ocurre su activación, las subunidades citosólicas se unen al heterodímero gp91^{phox}/p22^{phox} que se encuentra en la membrana, para formar el complejo NADPH oxidasa que producirá las especies reactivas de oxígeno.

innata alterada contra microbios invasores y secundariamente mayor mortalidad.⁸

En general, los pacientes con EGC ligada al cromosoma X tienen un curso de enfermedad más grave, una edad de presentación más temprana y una edad de muerte más temprana, aunque la supervivencia de los pacientes con EGC está fuertemente asociada con la producción residual de superóxido (una de las ERO), independientemente del gen específico afectado.¹ Las manifestaciones inflamatorias gastrointestinales se observan más frecuentemente, pero no exclusivamente en la forma ligada al X de la EGC. Interesantemente los ratones *knockout* gp91^{phox} y p47^{phox} parecen tener una forma menos grave de colitis inflamatoria que los ratones *knockout* p40^{phox}.^{9,10}

Recientemente ha incrementado el número de individuos que son diagnosticados con EGC en la adolescencia o siendo adultos, esta demora en el diagnóstico se puede atribuir a que actualmente están disponibles antibióticos efectivos contra las infecciones graves relacionadas con EGC, al reconocimiento de formas más leves de herencia autosómica recesiva y a la mejora en la manipulación y saneamiento de alimentos.¹¹ Esto a su vez, ha permitido conocer las manifestaciones más leves de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo. Esta revisión tiene como objetivo resumir los hallazgos clínicos gastrointestinales de la EGC, incluidas las manifestaciones infecciosas e inflamatorias con énfasis en las últimas, ya que la mayoría de

las cohortes no suelen describir las complicaciones inflamatorias gastrointestinales a detalle.

Manifestaciones gastrointestinales en enfermedad granulomatosa crónica

El compromiso a nivel gastrointestinal puede ser de carácter infeccioso o inflamatorio y puede afectar cualquier sitio del sistema gastrointestinal, este compromiso ocurre en 8.3 a 58 % de los pacientes según lo publicado en distintas series.^{12,13,14,15} (Cuadro 1). Raptaki *et al.* reportaron compromiso gastrointestinal en 62.5 % de los pacientes con EGC-LX y en 50 % de los pacientes con EGC-AR, similar a lo publicado en otras series, sin una diferencia significativa entre estos dos grupos.^{12,13,14}

Hígado y vía biliar

La afectación hepática es una causa importante de morbilidad en la EGC, los abscesos hepáticos se han reportado de 39 a 63 % en los individuos afectados.^{16,17} Hasta 82 % de los pacientes con EGC-LX puede presentar absceso hepático y 63 % de los pacientes, EGC-AR.¹⁶ Suelen ser causados por *Staphylococcus aureus*, aunque también se han aislado otros microorganismos como *Serratia marcescens* y el bacilo de Calmette-Guérin.¹⁸ En México se reportó absceso hepático en 16 % de los pacientes.¹⁹ Los pacientes suelen presentar fiebre, malestar y pérdida de peso. El drenaje de los abscesos está asociado con un alto riesgo de recurrencia y complicaciones. Recientemente se han reportado casos con abscesos hepáticos tratados con antibióticos y corticosteroides con una respuesta favorable, ya que los esteroides controlan el estado hiperinflamatorio característico de esta enfermedad (se cree que reducen el flujo capilar a nivel portal y las derivaciones portovenosas hepáticas, restaurando así la arquitectura y el microambiente a nivel hepático) y podrían permitir una mayor penetración de los antibióticos en los abscesos, evitando la cirugía y ayudando a mantener la arquitectura hepática.^{20,21,22}

Otras manifestaciones son inflamación hepática en 12.5 %, ²³ y hepatitis autoinmune en dos pacientes con EGC-LX.¹⁵ A largo plazo, se ha observado la presencia de granulomas en el hígado (15 %),²⁴ alteración en la función y fibrosis hepática.^{25,26} Se cree que tanto las infecciones sistémicas recurrentes, como las infecciones hepáticas lesionan

la microvasculatura hepática y explican el desarrollo de la hipertensión portal no cirrótica observada en los pacientes con EGC.²⁷

Región perianal

Los abscesos perianales también son frecuentes en los pacientes con EGC, una vez formados pueden persistir durante años a pesar de la terapia antimicrobiana agresiva y a los cuidados locales rigurosos.²⁰ Wu Jing *et al.* reportaron el hallazgo de abscesos perianales en 38 % (n = 48 total) de los pacientes que estudiaron, cinco pacientes requirieron manejo quirúrgico y a pesar de ello, uno presentó recaída.¹⁸ En México, se han reportado abscesos perianales en 16 % de los pacientes.¹⁹ En una revisión del Registro Nacional de Estados Unidos de América, Winkelstein *et al.* encontraron que 17 % de los pacientes con EGC-LX presentó abscesos perianales recurrentes, mientras que solo 7 % de los pacientes con EGC-AR los presentó.²⁸

Cavidad oral

En la cavidad oral se pueden encontrar diversos hallazgos que incluyen gingivitis, estomatitis, úlceras aftosas e hipertrofia gingival^{11,29,30,31} hasta en 57 % de los casos.³² En México se han reportado procesos inflamatorios crónicos en la cavidad oral solamente en 26 % de los pacientes, esto posiblemente se debe a la falta de documentación.¹⁹

Tracto gastrointestinal

Se pueden presentar infecciones a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Hay casos reportados de candidiasis esofágica³³ y gastroenteritis infecciosa en 26 a 50 %.^{12,34,35,36} En México esta cifra es ligeramente más elevada (60.2 %).¹⁹ esto probablemente se debe a la falta de acceso al agua potable, higiene en la preparación de alimentos y saneamiento en algunas zonas marginadas del país. En estos pacientes se han aislado *Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.*, entre otras.^{18,25,37}

No todos los encuentros con microorganismos en la EGC resultan en infecciones piógenas manifiestas. En algunas ocasiones la exposición a antígenos bacterianos provoca reacciones celulares inflamatorias crónicas que consisten en linfocitos e histiocitos, que al organizarse forman granulomas, una de las características distintivas de la EGC y que

Cuadro 1. Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en EGC-LX y EGC-AR reportadas en diferentes cohortes internacionales

Cohorte	Raptaki <i>et al.</i> ¹³		Fattahi <i>et al.</i> ¹⁴		Kutukculer <i>et al.</i> ¹⁵	
	n	%	n	%	n	%
EGC-ligada al cromosoma X	10/16	62.5	6/12	50	1/14	7
EGC-autosómica recesiva	4/8	50	25/84	30.9	1/10	10

EGC = enfermedad granulomatosa crónica.

pueden dar lugar a estenosis y obstrucción del tracto gastrointestinal^{7,8,20} (Cuadro 2).

La endoscopia es una herramienta indispensable para el diagnóstico de las alteraciones del tracto gastrointestinal en EGC. En un estudio de 78 pacientes con EGC a los que se les realizó endoscopia, las indicaciones para realizar una endoscopia de tracto gastrointestinal superior fue dolor abdominal y para colonoscopia fue diarrea.³⁸

La estenosis esofágica se ha observado en 2 a 5 % de los pacientes con EGC.^{16,24,39} Se manifiesta principalmente con disfagia y pérdida de peso,^{34,40} puede llegar incluso a la obstrucción completa de la luz esofágica.^{16,24,38,39} Usualmente responden al tratamiento con esteroides, pero en algunas ocasiones se puede llegar a requerir el manejo quirúrgico o endoscópico, como dilatación con balón.³⁹ Un análisis de 78 pacientes con EGC a los que se les realizó endoscopia demostró que 21 % tuvo inflamación esofágica y 26 %, alteraciones estructurales y dismotilidad.³⁸

A nivel gástrico, los granulomas se pueden encontrar en el píloro (2 a 9 %)^{24,35,37,41} y en el antro (5 a 12 %)^{26,42} y provocar obstrucción o dificultad para el vaciamiento gástrico. Los pacientes pueden responder al manejo con esteroides, sin embargo, hay casos reportados en los que se requirió piloromotomía.³⁹ En la revisión realizada por Winkelstein *et al.* en Estados Unidos de América, la obstrucción gástrica fue observada en 19 % de los pacientes con EGC-LX y en 5 % de los pacientes con EGC-AR.²⁸

Los pacientes con EGC pueden presentar manifestaciones similares a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que

semejant a la enfermedad de Crohn, con afección del tracto gastrointestinal superior e inferior en parches, compromiso transmural y el desarrollo de fistulas entéricas. Sin embargo, en los pacientes con EII-EGC es menos frecuente la afección en íleon distal y predomina la afección en colon distal y región perianal, a diferencia de la enfermedad de Crohn, en la cual se afecta con mayor frecuencia el íleo distal.³⁸ La EII-EGC se ha reportado en 9.5 a 58 % de los pacientes y su prevalencia aumenta con la edad.^{24,34,35,42,43,44} La EII puede ser la primera manifestación de EGC.⁴⁵ En la cohorte mexicana de EGC se reporta EII en solo cuatro de 93 pacientes (4.3 %),¹⁹ lo que pudiera ser por un infradiagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de EII-EGC pueden ser sutiles, lo que lleva a un diagnóstico tardío, generalmente con una discrepancia entre los hallazgos clínicos y endoscópicos. Los síntomas de la EII-EGC pueden variar desde una diarrea leve o estreñimiento hasta diarrea sanguinolenta y malabsorción, dolor abdominal, vómito, dolor rectal y sangrado de tubo digestivo bajo.^{20,38} Las manifestaciones tipo EII también son frecuentes en la EGC no clásica, se encuentra reportada en 30 % de los pacientes con deficiencia de p40^{phox},⁹ y en 75 % de los pacientes con alteración en la proteína EROS.⁴⁶ En una revisión realizada en el Reino Unido, 37 % de los pacientes con EGC presentaron colitis, a 89 % se les realizó endoscopia y a 80 % toma de biopsia, reportándose granulomas en 63 %, macrófagos pigmentados en 26 % e infiltrado eosinofílico en 20 %.³⁹ En un estudio japonés en donde se realizó biopsia a todos los pacientes con colitis (26 %) se encontraron infiltrados linfocíticos en todos los casos.⁴⁷

Cuadro 2. Complicaciones gastrointestinales inflamatorias y estructurales en EGC observadas en diferentes cohortes internacionales

Complicación	Liese <i>et al.</i> ²⁴	Li Wei <i>et al.</i> ¹²	Jakobsen <i>et al.</i> ³⁰	Robles <i>et al.</i> ³⁴	Van den Berg <i>et al.</i> ³⁵	Dunogué <i>et al.</i> ²³	Raptaki <i>et al.</i> ¹³	Jones <i>et al.</i> ³⁹	Bortoletto <i>et al.</i> ⁵⁶
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gingivitis	5	—	3.40	—	11	—	—	5	—
Estomatitis	26	15	3.40	33	11	—	4	24	18.50
Obstrucción esofágica	5	—	—	—	2	—	8.20	5.30	—
Obstrucción gástrica	3	—	—	—	2	—	—	6.30	4
Diarrea crónica	15	19	3.70	—	13	—	4	26.80	—
EII-EGC	13	0.60	7.40	58	9	36	4	37	31
Estenosis intestinal	—	—	—	—	—	11	—	—	—

EII = enfermedad inflamatoria intestinal, EGC = enfermedad granulomatosa crónica

Angelino *et al.* en Italia, realizaron un análisis retrospectivo de las características clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico de EII y EGC. Encontraron que nueve de 20 pacientes (45 %) tuvieron esta asociación, todos fueron varones con enfermedad ligada al cromosoma X. Los síntomas de EII-EGC fueron observados a una edad media de 16 años, siendo los más frecuentes, diarreas crónica con o sin sangrado, dolor abdominal recurrente, abscesos perianales y la presencia de aftas orales. Los hallazgos endoscópicos fueron, pancolitis (n = 2), compromiso de recto y sigmoides (n = 3) y del íleo terminal (n = 2) y en dos pacientes la endoscopia fue normal. Histológicamente se observó inflamación gástrica con infiltrado en la lámina propia en seis pacientes y granulomas epiteliales en dos pacientes. Las muestras de colon de todos los pacientes presentaron infiltrado linfoplasmocítico con o sin polimorfonucleares o criptitis.⁴⁸

La EII-EGC puede ser una causa importante de retraso en el crecimiento, secundario a la obstrucción intestinal, fistulas o estenosis que produce. Aunque otros factores como las infecciones crónicas y el uso de esteroides también contribuyen al retraso en el crecimiento.^{11,48,49}

Es posible que la EII sea la única manifestación de EGC, sobre todo en casos de EGC no clásica. Wright *et al.* reportaron el caso de un varón con una variante patogénica en *NCF4* cuya única manifestación fue EII a los cuatro años de edad, con falta de respuesta al tratamiento con infliximab, adalimumab, colectomía e ileostomía. El paciente mejoró hasta recibir un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cinco años después del inicio de sus síntomas.⁵⁰ Se debe sospechar en EGC no clásica en pacientes con manifestaciones similares a EII de inicio muy temprano (menores de seis años).⁵⁰ El diagnóstico oportuno evita complicaciones asociadas que pueden llegar a ser fatales, Robles-Marhuenda *et al.* reportaron el caso de un paciente con EGC-LX con

manifestaciones similares a Crohn que falleció por una perforación intestinal y sepsis secundaria.³⁴

Los pacientes con EII-EGC requieren tratamiento con corticosteroides, y en aquellos en los que no haya respuesta adecuada puede ser necesario el uso de anti-TNF α (infliximab o certolizumab) o incluso manejo quirúrgico.^{20,34} Las recaídas ocurren con frecuencia durante el seguimiento. Dentro de los medicamentos propuestos para esta complicación se encuentran la azatioprina, hidroxycloquina, talidomida y recientemente el anticuerpo monoclonal vedolizumab.^{51,52,53,54} Falcone *et al.* presentaron el caso de un paciente pediátrico con EGC-LX y EII que fue tratado con nutrición enteral exclusiva (NEE) durante 10 semanas, y se observó remisión clínica y normalización de los marcadores inflamatorios. El paciente permaneció en remisión, libre de esteroides durante más de cinco años. Además, el microbioma intestinal cambió, enriqueciéndose significativamente con *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria con propiedades antiinflamatorias, por lo que el tratamiento con NEE de 4 a 10 semanas puede ser suficiente para inducir cambios a largo plazo en el microbioma intestinal e inducir la remisión, preparando al sistema inmunológico para una mejor respuesta a los inmunomoduladores en pacientes con EGC y EII.⁵⁵

La vigilancia de las infecciones es obligatoria durante el tratamiento, así como la profilaxis adecuada para prevenir las infecciones oportunistas. La EII-EGC afecta la calidad de vida y el estado nutricional de estos pacientes, por lo que estos factores se deben tomar en cuenta durante su seguimiento. Dentro del seguimiento con EGC se debe realizar una anamnesis dirigida al diagnóstico temprano de manifestaciones tipo EII, no subestimar los diferentes síntomas gastrointestinales que sutilmente sugieran una EII-EGC y realizar una evaluación endoscópica por expertos. Es fundamental una estrecha colaboración entre inmunólogos y gastroenterólogos.

Referencias

1. Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-2557. DOI: 10.1007/s12325-017-0636-2
2. Gennerly A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Res.* 2017;6:1427. DOI: 10.12688/f1000research.11789.1
3. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy.* 2011;9(1):10. DOI: 10.1186/1476-7961-9-10
4. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-2139. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844563
5. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular neutrophil oxidants: from laboratory curiosity to clinical reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-3134. DOI: 10.4049/jimmunol.1900235
6. Conway KL, Goel G, Sokol H, Manocha M, Mizoguchi E, Terhorst C, et al. p40phox expression regulates neutrophil recruitment and function during the resolution phase of intestinal inflammation. *J Immunol.* 2012;189(7):3631-3640. DOI: 10.4049/jimmunol.1103746
7. Felmy B, Songhet P, Slack EM, Muller AJ, Kremer M, Van Maele L, et al. NADPH oxidase deficient mice develop colitis and bacteremia upon infection with normally avirulent, TTSS-1- and TTSS-2-deficient *Salmonella Typhimurium*. *PLoS One.* 2013;8(10):e77204. DOI: 10.1371/journal.pone.0077204
8. Aviello G, Singh AK, O'Neill S, Conroy E, Gallagher W, D'Agostino G, et al. Colitis susceptibility in mice with reactive oxygen species deficiency is mediated by mucus barrier and immune defense defects. *Mucosal Immunology.* 2019;12(6):1316-26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41385-019-0205-x>
9. van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, Bouaziz M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic

- granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3957-3975. DOI: 10.1172/JCI97116
10. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S32-S35. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.013
 11. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. En: *GeneReviews* [Internet]. EE. UU.: University of Washington; c2020.
 12. Gao LW, Yin QQ, Tong YJ, Gui JG, Liu XY, Feng XL, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese pediatric patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):378-386. DOI: 10.1111/pai.13033
 13. Raptaki M, Varela I, Spanou K, Tzanoudaki M, Tantou S, Liatsis M, 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
 14. Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):792-801. DOI: 10.1007/s10875-011-9567-x
 15. Kutukculer N, Aykut A, Karaca NE, Durmaz A, Aksu G, Genel F, et al. Chronic granulomatous disease: two decades of experience from a paediatric immunology unit in a country with high rate of consanguineous marriages. *Scand J Immunol*. 2019;89(2):e12737. DOI: 10.1111/sji.12737
 16. 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(1):103-114. DOI: 10.1016/j.clim.2008.06.012
 17. 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. DOI: 10.1002/ajh.24573
 18. 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;2017:8745254. DOI: 10.1155/2017/8745254
 19. Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, Leon-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.
 20. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*. 2016;118(1):50-63. DOI: 10.1093/bmb/ldw009
 21. Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramírez G, Scheffler-Mendoza S, Blancas-Galicia L, Bustamante J, Espinosa-Rosales F, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2254-2255. DOI: 10.1002/pbc.26140
 22. Straughan DM, McLoughlin KC, Mullinax JE, Marciano BE, Freeman AF, Anderson VL, et al. The changing paradigm of management of liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1427-1434. DOI: 10.1093/cid/cix1012
 23. Dunogué B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Coignard-Biehler H, Amazough K, et al. Chronic granulomatous disease in patients reaching adulthood: a nationwide study in France. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):767-775. DOI: 10.1093/cid/ciw837
 24. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 2000;137(5):687-693. DOI: 10.1067/mpd.2000.109112
 25. 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. DOI: 10.1007/s10875-018-0486-y
 26. Patiroglu T, Gungor HE, Unal E, Koker Y. The clinical features and genetic mutations of chronic granulomatous disease: results from a reference centre at middle Anatolia. *Genet Couns*. 2013;24(3):327-335.
 27. Feld JJ, Hussain N, Wright EC, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Ahlawat S, et al. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1917-1926. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.081
 28. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, 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. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00003
 29. Tajik S, Badalzadeh M, Fazlollahi MR, Houshmand M, Bazargan N, Movahedi M, et al. Genetic and molecular findings of 38 Iranian patients with chronic granulomatous disease caused by p47-phox defect. *Scand J Immunol*. 2019;90(1):e12767. DOI: 10.1111/sji.12767
 30. 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(5):505-511. DOI: 10.1007/s00281-008-0128-1
 31. Giannopoulou C, Krause KH, Muller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol*. 2008;30(3):273-278. DOI: 10.1007/s00281-008-0128-1
 32. 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. DOI: 10.1023/a:1021952315651
 33. Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, et al. Infection profile in chronic granulomatous disease: a 23-year experience from a tertiary care center in North India. *J Clin Immunol*. 2017;37(3):319-328. DOI: 10.1007/s10875-017-0382-x
 34. 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*. 2019;211:108323. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108323
 35. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0005234
 36. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an

- Italian multicenter study. *Clin Immunol*. 2008;126(2):155-164. DOI: 10.1016/j.clim.2007.09.008
37. Agudelo-Florez P, Prando-Andrade CC, Lopez JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):243-252. DOI: 10.1002/pbc.20455
 38. Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezada M, Zhao X, Marciano B, et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):395-402. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.030
 39. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(2):211-218. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x
 40. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet*. 1996;347(8996):220-223. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90403-1
 41. Teimourian S, Rezvani Z, Badalzadeh M, Kannengiesser C, Mansouri D, Movahedi M, et al. Molecular diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease in Iran. *Int J Hematol*. 2008;87(4):398-404. DOI: 10.1007/s12185-008-0060-0
 42. Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM. X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(10):656-660.
 43. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2101-2107. DOI: 10.1002/pbc.25674
 44. Wang S, Wang T, Xiang Q, Xiao M, Cao Y, Xu H, et al. Clinical and molecular features of chronic granulomatous disease in mainland China and a XL-CGD female infant patient after prenatal diagnosis. *J Clin Immunol*. 2019;39(8):762-775. DOI: 10.1007/s10875-019-00680-x
 45. 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-S24. DOI: 10.1093/jpids/piy014
 46. Arnadottir GA, Norrdahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):4447. DOI: 10.1038/s41467-018-06964-x
 47. Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1389-1394. DOI: 10.1007/s00431-008-0680-7
 48. Angelino G, de Angelis P, Faraci S, Rea F, Romeo EF, Torroni F, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):801-809. DOI: 10.1111/pai.12814
 49. 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. DOI: 10.1542/peds.114.2.462
 50. Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early onset granulomatous colitis associated with a mutation in NCF4 resolved with hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr*. 2019;210:220-225. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.042
 51. Sokol H, Suarez F, Meatchi T, Malamut G, Pocidalo MA, Blanche S, et al. Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1069. DOI: 10.1038/ajg.2009.56
 52. Arlet JB, Aouba A, Suarez F, Blanche S, Valeyre D, Fischer A, et al. Efficiency of hydroxychloroquine in the treatment of granulomatous complications in chronic granulomatous disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(2):142-144. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328277ef5f
 53. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, Bruno I, Giurici N, Crovella S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):149-155. DOI: 10.1007/s00431-008-0721-2
 54. Campbell N, Chapdelaine H. Treatment of chronic granulomatous disease-associated fistulising colitis with vedolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1748-1749.
 55. Falcone EL, Holland SM. Gastrointestinal complications in chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:573-586. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_34
 56. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ. Chronic granulomatous disease: a large, single-center US experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1110-1114. DOI: 10.1097/INF.0000000000000840

ORCID

Madelein Toledo, 0000-0003-2897-0255; Alejandro Campos, 0000-0002-2178-302X; Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Selma Scheffler-Mendoza, 0000-0001-6548-5721; Hiromi Onuma-Zamayo, 0000-0001-7961-5291; Sara Espinosa, 0000-0003-4859-3151; Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, 0000-0002-7609-3923; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864