

# **Enfermedad granulomatosa crónica**

## **Guía para profesionales médicos**

# Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno hereditario y poco frecuente del sistema inmunitario. La anomalía básica se encuentra en las células fagocíticas (neutrófilos y monocitos), que no pueden destruir eficazmente las bacterias y los hongos invasores (véase Cuadro 1).

Las personas afectadas son, por tanto, susceptibles de padecer infecciones bacterianas y fúngicas potencialmente mortales, pero presentan una inmunidad normal frente a los virus. También experimentan síntomas asociados a la inflamación crónica, con frecuencia de naturaleza granulomatosa.

## Incidencia y prevalencia de la EGC

Se desconoce la incidencia exacta de la EGC. La prevalencia al nacer de la EGC en el Reino Unido e Irlanda es de aproximadamente 8,5 casos por millón. A pesar de la profilaxis antibiótica y antifúngica, la morbilidad sigue siendo significativa, siendo habituales las complicaciones infecciosas graves. Los datos retrospectivos recogidos en 2001 estimaban una tasa de supervivencia del 50 % a los 30 años de edad; sin embargo, con los avances realizados para un diagnóstico más temprano y los mejores tratamientos, es probable que las tasas de supervivencia mejoren año tras año.

## Diagnóstico

El diagnóstico funcional de la EGC se realiza mediante la demostración de la incapacidad de los fagocitos de las personas afectadas de producir superóxidos (véase Cuadro 2). Si existe sospecha de EGC es importante que se remita el paciente a un centro especializado y que se lleven a cabo las pruebas diagnósticas en un laboratorio familiarizado con la realización habitual de dichas pruebas. Se recomienda realizar las pruebas y prestar asesoramiento genético a toda la familia. En el caso de los inmigrantes, se deben realizar las pruebas a los familiares residentes en el país de acogida y a los del país de origen.

## Herencia y tipos de EGC

En el mundo occidental la mayoría de casos de EGC son de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X (véase Cuadro 3) pero en Oriente Medio es más común la forma autosómica de la enfermedad.

## Manifestaciones clínicas

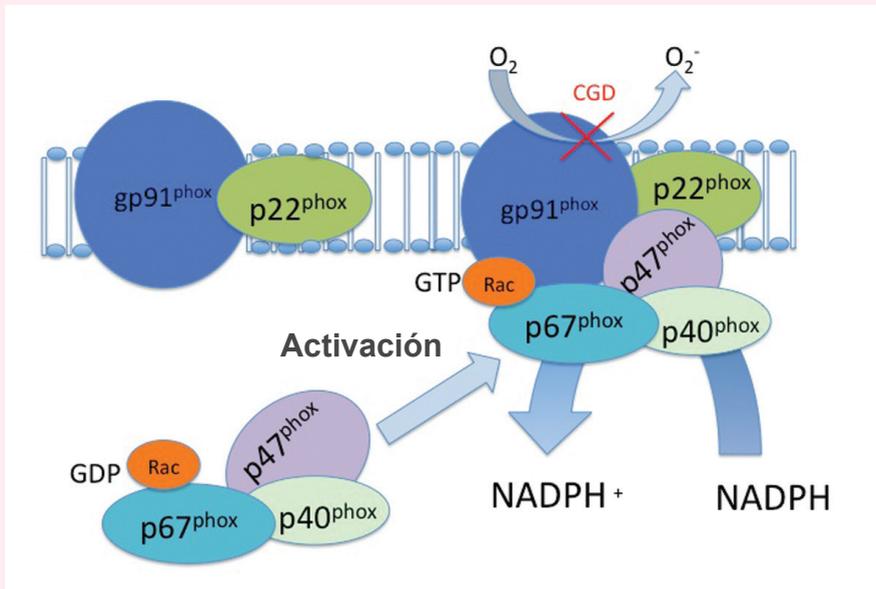
El sello distintivo de la presentación clínica de la EGC son las infecciones recurrentes que se producen en las superficies epiteliales en contacto directo con el entorno, como la piel, los pulmones y el intestino. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante la demostración de la incapacidad de los fagocitos de las personas afectadas para producir superóxidos, mediante la prueba de reducción de NBT o citometría de flujo (véase Cuadro 2).

Las infecciones en dichas localizaciones que sean recurrentes, difíciles de tratar o inusuales en algún otro sentido deben despertar la sospecha de una inmunodeficiencia, incluida la EGC. Los signos y los síntomas serán los mismos que los de una infección normal. Las infecciones pueden presentarse inicialmente como relativamente menores (p. ej., tos o linfadenitis cervical), pero puede que no respondan con facilidad al tratamiento convencional o pueden progresar. Los portadores de la EGC ligada al cromosoma X también pueden experimentar problemas de salud (véase Cuadro 4).

# 1

## La base bioquímica de la EGC

Los neutrófilos de los pacientes con EGC no muestran «explosión respiratoria», el aumento del metabolismo oxidativo asociado a la fagocitosis. Esto es debido a la ausencia de uno de los componentes de la NADPH oxidasa, que se encuentra en las células fagocíticas. La NADPH oxidasa cataliza la formación de superóxido, el precursor para la generación de compuestos oxidativos potentes mediante el paso a través de las membranas de electrones de la NADPH oxidasa al oxígeno molecular.



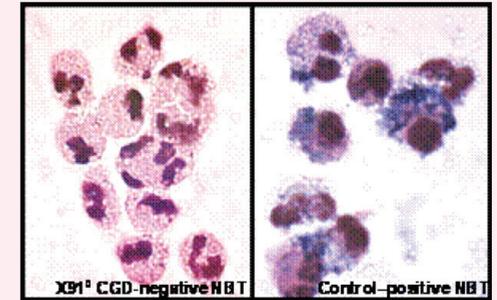
La enzima NADPH oxidasa

# 2

## Realización de pruebas para la EGC

### Prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT):

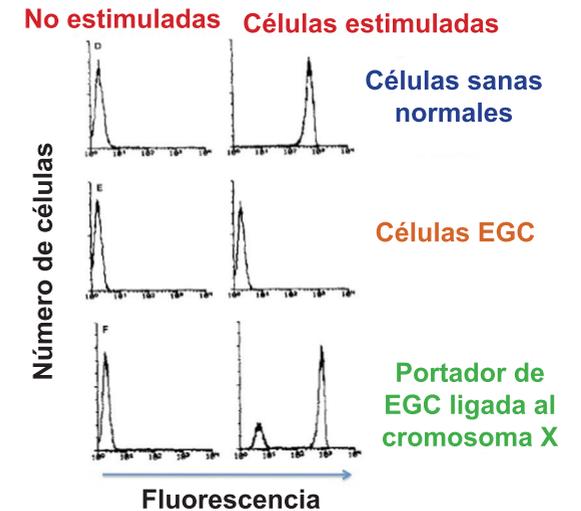
Los neutrófilos se estimulan con acetato de forbol miristato y se incuban con el tinte amarillo de nitroazul de tetrazolio. Los fagocitos normales lo reducen al pigmento azul oscuro, formazán. Las células se analizan mediante microscopio, lo que requiere un observador experimentado. Las madres portadoras de EGC ligada al cromosoma X se identifican por tener una población mixta de células NBT positivas y NBT negativas.



Diagnóstico de EGC mediante la prueba de NBT

### Reducción citométrica de flujo de dihidrorhodamina:

Los principios son los mismos que los de la prueba de NBT, pero con una tinción diferente. También puede detectarse el estado de portador del cromosoma X.



Diagnóstico de EGC mediante citometría de flujo

### 3

#### Tipos de EGC

Existen cuatro tipos clásicos de EGC, agrupados según cuál de las cuatro subunidades esté afectada por una mutación genética.

Gen de EGC	Modo de herencia	Frecuencia	Grupos afectados
gp91phox (CYBB)	ligada al cromosoma X	65%	Solo varones
p47phox (NCF-1)	Autosómica recesiva	25%	Ambos sexos
p67phox (NCF-2)	Autosómica recesiva	5%	Ambos sexos
p22phox (CYBA)	Autosómica recesiva	5%	Ambos sexos

### 4

#### Problemas de salud de los portadores de EGC ligada al cromosoma X

Es poco probable que los portadores de EGC ligada al cromosoma X padezcan la enfermedad, pero se sabe que tienen riesgo de desarrollar diversos síntomas que pueden parecer lupus (especialmente los síntomas cutáneos). Se recomienda considerar la remisión los portadores de EGC que presenten úlceras aftosas, exantemas, dolores articulares, cansancio y cefaleas a un reumatólogo u otro especialista pertinente para el tratamiento de los síntomas «similares al lupus», independientemente de los resultados de las pruebas para la detección del lupus. Es probable que los resultados de las pruebas de lupus en los portadores de EGC sean negativos, como indican los datos publicados, pero los síntomas deben tomarse en serio.

La mayoría de las personas afectadas reciben el diagnóstico antes de los 2 años de edad, aunque los pacientes pueden seguir sin tener un diagnóstico en la edad adulta a pesar del inicio temprano de los síntomas.

#### Características habituales de presentación:

- Abscesos cutáneos
- Abscesos perianales
- Neumonía
- Absceso hepático
- Osteomielitis
- Septicemia
- Diarrea (se puede diagnosticar incorrectamente como enfermedad de Crohn)
- Linfadenitis

## Tratamiento de la EGC

#### Prevención de la infección

Las complicaciones infecciosas descritas de forma más habitual son neumonía, linfadenitis, absceso subcutáneo, absceso hepático, osteomielitis y sepsis. Los patógenos responsables de la mayoría de infecciones en la EGC son bacterias y diversos hongos catalasa positivos (véase Cuadro 5).

**La administración de tratamiento profiláctico antibacteriano y antifúngico es el factor simple más importante para mantener a los pacientes con EGC con buena salud.**

Aunque dichos medicamentos no ofrecen una garantía absoluta contra las infecciones, son la clave para reducir el número y la gravedad de infecciones que padecen las personas con EGC.

### 5

#### Patógenos responsables de infección en la EGC

**Bacterias** – las bacterias implicadas con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus* y Enterobacteriaceae gramnegativos, incluidos Salmonella, Klebsiella, Aerobacter y Serratia. Pseudomonas (Burkholderia) cepacia, Actinomyces y Nocardia cada vez se reconocen más como patógenos importantes en la EGC. Las bacterias catalasa negativas, como los estreptococos, rara vez causan problemas en la EGC.

Estas bacterias catalasa positivas descomponen el peróxido de hidrógeno, que el sistema inmunitario del anfitrión utiliza para combatir la infección. En consecuencia, las bacterias catalasa negativas, como los estreptococos, rara vez causan problemas en la EGC, porque el peróxido de hidrógeno puede acumularse para proteger de las infecciones.

**El hongo** – *Aspergillus fumigatus* es la causa más frecuente de infección fúngica en la EGC, aunque están aumentando las notificaciones de infecciones con otros miembros de la familia *Aspergillus*, como *A. nidulans*, y otros hongos, como *Scedosporium apiospermum* y *Chrysosporium zonatum*.

Puede resultar difícil distinguir las infecciones fúngicas de las bacterianas en su presentación inicial (p. ej., tos), pero en este grupo de pacientes siempre deben tenerse en cuenta en caso de que no respondan al tratamiento antibiótico empírico.

### Profilaxis antibacteriana

Los pacientes deben empezar recibiendo cotrimoxazol. Aunque se ha asociado el síndrome de Stevens-Johnson con el uso de cotrimoxazol, por lo general es bien tolerado por los pacientes con EGC y ha mostrado que reduce la incidencia de infecciones graves. Presenta una actividad de amplio espectro contra los patógenos detectados en la EGC, es lipófila y por tanto, se concentra en el interior de las células y no afecta a la flora anaeróbica del intestino.

Dosis recomendadas de cotrimoxazol

Intervalo de edades	Tratamiento profiláctico con cotrimoxazol (todos como dosis única diaria)
0-6 meses	120 mg
6 meses-5 años	240 mg
6 meses-5 años	480 mg
más de 12 años	960 mg

### Tratamiento profiláctico con antifúngicos

Los pacientes deben empezar a recibir itraconazol (5 mg/kg diarios), ya que presenta una buena actividad contra la especie *Aspergillus*.

Los efectos secundarios notificados son aumento de las enzimas hepáticas, neuropatía periférica y síndrome de Stevens-Johnson, pero itraconazol es por lo general bien tolerado en pacientes con EGC y los estudios sugieren que es eficaz en la reducción de la incidencia de infecciones fúngicas. Deben comprobarse las enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento y posteriormente cada seis meses.

### Actuación sobre los síntomas significativos

Los pacientes con EGC pueden mostrar una respuesta inmunitaria normal a los virus (p. ej., resfriados y gripe) y seguirá teniendo dichas infecciones con la misma frecuencia que la población general. Para las familias puede ser difícil distinguir estas infecciones «normales» de aquellas que sean resultado de la EGC. Se debe formar a las familias para que detecten y actúen sobre los síntomas significativos (véase Cuadro 6).

Debe destacarse a pacientes y familiares la importancia de tomar la medicación preventiva diaria. Se debe informarles a fin de que adopten algunas sencillas precauciones en la vida diaria para minimizar el riesgo de infección. Estas son no trabajar ni jugar con o alrededor de compost, heno, astillas de madera, recortes de césped tupido, otros restos de jardinería o leña con raíces secas u hongos viejos. Esto evitará la inhalación de altas concentraciones de hongos, al igual que lo hará mantenerse alejado de granjas, bodegas, establos y otras zonas polvorientas o embarradas.

Se puede encontrar una lista completa de las precauciones recomendadas en el sitio web de la CGD Society [www.cgdsociety.org](http://www.cgdsociety.org). Los consejos van dirigidos a encontrar un equilibrio entre las precauciones de protección y la necesidad de mantener una vida lo más normal posible.

### Inmunizaciones

La única inmunización rutinaria que los adultos y niños con EGC **no deben** recibir es la vacuna BCG, ya que se ha asociado con la infección diseminada por BCG. Se recomienda una vacuna anual contra la gripe (mayores de 6 meses), debido a las posibles complicaciones bacterianas secundarias a la gripe.

### Procedimientos invasivos

Se recomienda cobertura antibiótica para todos los procedimientos invasivos, incluidos sigmoidoscopia o colonoscopia, endoscopia del tubo digestivo alto, broncoscopia y biopsia pulmonar/hepática. La profilaxis con ciprofloxacino (y la adición de metronidazol, si se incluye la exploración bajo el diafragma) deben comenzar antes del procedimiento y continuar durante las 24 horas siguientes como mínimo. Los procedimientos quirúrgicos pueden requerir tratamientos más prolongados/combinaciones de antibióticos diferentes y se deben consultar con un centro especializado.

## 6

### Síntomas significativos de infección en la EGC

- Fiebre de 38 °C o superior
- Zonas calientes, dolorosas con la palpación o inflamadas
- Masas duras
- Llagas con pus o exantemas
- Diarrea persistente
- Tos o dolor torácico persistentes
- Sudoraciones nocturnas
- Cefaleas frecuentes o persistentes
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor o dificultad para orinar
- Dificultad para tragar la comida
- Vomitar poco después de comer (de manera más o menos habitual)

# Tratamiento de las infecciones agudas

Cualquier enfermedad febril se debe tratar de inmediato con antibióticos, pasando a un tratamiento intravenoso apropiado en caso necesario. Aunque esto puede causar cierta inquietud acerca del tratamiento inadecuado las infecciones víricas o el uso excesivo de antibióticos, para los pacientes con CGD debe darse siempre prioridad a la seguridad. Los pacientes con EGC pueden requerir tratamientos antibióticos más prolongados, en ocasiones en dosis más elevadas, o combinados, debido a la mala respuesta del anfitrión. Si la respuesta al tratamiento inicial es mala, se debe buscar la opinión de un centro especializado.

Se debe tener siempre en consideración el espectro de bacterias que causan infecciones en la EGC, al plantearse la selección de los antibióticos. El ciprofloxacino por vía oral es un fármaco de primera línea útil gracias a su espectro de actividad y su capacidad de penetrar en el interior de las células. Los beneficios de utilizar ciprofloxacino en niños en este contexto sobrepasan los riesgos de artropatía.

*Dosis de ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones agudas*



## Antibióticos i.v.

Teicoplanina y ciprofloxacina i.v. son una buena opción como tratamiento de primera línea en casos de sepsis grave, añadiendo metronidazol si se sospecha infección bajo el diafragma. Si se aísla el estafilococo, se puede utilizar flucloxacilina y fucidina (u otro antibiótico antiestafilocócico, p. ej., clindamicina y claritromicina)

Se deben tener en cuenta siempre las infecciones fúngicas en el diagnóstico diferencial de cualquier síndrome séptico. Si no se obtiene una respuesta rápida (en 7-10 días) a la antibióticoterapia, se debe considerar dar inicio al tratamiento antifúngico empírico (en colaboración con un centro especializado).

# Complicaciones inflamatorias

Las complicaciones inflamatorias de la EGC son:



Es importante indicar que la neumonía fulminante es una auténtica urgencia que requiere tratamiento con antimicóticos y esteroides.

La colitis es probablemente la complicación inflamatoria significativa más frecuente de la EGC. Las características histológicas son un claro déficit de neutrófilos, aumento del infiltrado eosinófilico y macrófagos pigmentados. Puede haber presencia o no de granulomas. La colitis asociada a la EGC se puede diagnosticar incorrectamente como enfermedad de Crohn, en la que síntomas como diarrea, pérdida de peso, incapacidad para crecer y enfermedad perianal constituyen los signos iniciales. Cuando se sospeche colitis, se debe derivar el paciente a un gastroenterólogo para una exploración endoscópica y una biopsia (ya que el aspecto macroscópico puede ser aparentemente normal).

El seguimiento a largo plazo de la EGC ha revelado que con la mejora de la supervivencia o el aumento de la edad, los síntomas de obstrucción en vísceras huecas o la inflamación no asociada de manera evidente a una infección pueden tornarse importantes. Aunque se tiene un conocimiento incompleto, es probable que esto represente una respuesta inflamatoria exuberante a un estímulo menor, p. ej., una infección resuelta. Puede observarse un aumento de la eritrosedimentación y un descenso de hemoglobina incluso en pacientes que aparentemente no padecen infecciones y probablemente esto refleje una inflamación subclínica en curso. Rara vez se produce un aumento de la PCR cuando es evidente que el paciente no padece infecciones, por lo que esta sigue siendo un mejor marcador de sepsis en pacientes con enfermedad aguda.

5-ASA (p. ej., sulfasalazina y mesalazina) son fármacos de primera línea útiles en el tratamiento de la colitis asociada a la EGC. Los esteroides, y otros inmunodepresores, como azatioprina, pueden estar indicados en los casos en que 5-ASA no hayan conseguido/mantenido la remisión. Sin embargo, dichos fármacos deben usarse con precaución y siempre tras consulta con un centro especializado, especialmente cuando existe una infección concurrente o antecedentes de infecciones fúngicas.

NB: Si se utiliza 5-ASA junto con cotrimoxazol, debe vigilarse el hemograma completo cada mes durante los primeros tres meses y trimestralmente en adelante, debido a la posibilidad de discrasias sanguíneas.

### Obstrucción de vísceras huecas

Las personas con EGC presentan riesgo de obstrucción intestinal o de las vías urinarias debido a la inflamación granulomatosa. Dicha obstrucción se puede manifestar como dificultad para tragar (obstrucción del esófago), vómitos (obstrucción de la salida gástrica), dolor abdominal (obstrucción del intestino) o dificultad para orinar (obstrucción del uréter). Dichas afecciones responden de inmediato a los esteroides, pero es esencial descartar una causa infecciosa antes de iniciar el tratamiento con estos. Los esteroides deben utilizarse con especial precaución, y preferentemente en colaboración con un centro especializado, en caso de que se conozca la existencia de una infección concurrente o haya antecedentes de infección fúngica.

Las personas con EGC presentan riesgo de obstrucción intestinal o de las vías urinarias debido a la inflamación granulomatosa.

## Supervisión

### Clínica

Los pacientes deben tener un médico o pediatra local identificado y acceso al asesoramiento de un inmunólogo o médico familiarizado con la EGC. Se recomienda realizar revisiones ambulatorias regulares (semestrales en caso de buena salud) comentadas entre centros locales y especializados.

### Análisis de sangre

Se recomienda realizar un hemograma completo y pruebas funcionales hepáticas de manera regular (aproximadamente cada seis meses) (los medicamentos profilácticos pueden ser tóxicos para la médula ósea o asociarse con una alteración de las PFH). También deben llevarse a cabo de manera rutinaria pruebas de PCR y eritrosedimentación y siempre que el paciente no se encuentre bien. Con frecuencia se detecta anemia hipocrómica microcítica, aunque a menudo no responde al tratamiento con hierro.

### Oftalmología

Los pacientes y portadores de EGC pueden padecer lesiones coriorretinianas y por tanto, se deben evaluar durante el diagnóstico. La causa de dichas lesiones no está clara y no parece interferir con la visión en la mayoría de pacientes. Sin embargo, se recomienda evaluar a aquellos pacientes con lesiones cada uno o dos años para vigilar la progresión. Se debe evaluar cada dos o tres años mediante oftalmoscopia a los pacientes que no presenten lesiones en el momento del diagnóstico.

### Dental

Se debe enfatizar la importancia de una buena higiene dental y de los cuidados bucales para las personas con EGC. Se aconseja a los pacientes que se cepillen los dientes dos veces al día y que acudan al dentista de manera regular. Algunos pacientes tienen problemas de gingivitis persistentes y úlceras bucales. **Se debe recetar tratamiento profiláctico con antibióticos para cualquier tratamiento dental con probabilidad de causar hemorragias:** se debe administrar ciprofloxacino (7,5 mg/kg en niños, 500 mg en adultos, preparación por vía oral) antes del procedimiento, seguido de otras dos dosis separadas 12 horas entre sí, en las 24 horas posteriores al procedimiento.

### Nutrición/crecimiento y desarrollo

Algunos niños con EGC crecen y se desarrollan más lentamente que su grupo de iguales. También pueden experimentar cierto retraso en alcanzar la pubertad. Las causas del retraso en el crecimiento en la EGC aun no se conocen por completo, pero probablemente implican a diversos varios factores. Aparentemente, varios

de los niños con EGC logran «ponerse al día» con el crecimiento y seguir creciendo hasta lograr una altura razonable de adultos. No obstante, algunos, especialmente aquellos que han recibido ciclos prolongados de esteroides, presentan infecciones repetidas o infecciones fúngicas importantes, mostrarán retraso en el crecimiento.

Por tanto, el peso y la altura deben medirse y trazarse en tablas de percentiles en cada visita a la clínica. El retraso en el crecimiento se asocia a menudo con una mala ingestión de nutrientes, un aumento de los requisitos nutricionales debido a la inflamación subclínica y los síntomas de colitis. Los niños que no consigan mantener su peso mejorarán con el asesoramiento de un especialista en nutrición y la ayuda de complementos nutricionales (en raras ocasiones, alimentación por sonda) y por tanto, deben remitirse a un dietista. Se debe considerar la remisión a gastroenterología y endocrinología, en conexión con un centro especializado.

Los pacientes adultos también pueden experimentar problemas para mantener el peso, en gran parte por las mismas razones. Con frecuencia los pacientes notifican una reducción del apetito y del interés por la comida. Ellos también se beneficiarán de los consejos de un dietista acerca de cómo aumentar la ingestión de calorías. Se debe sospechar la presencia de infección en caso de pérdida de peso repentina y reciente y se debe considerar la posterior derivación del paciente según los síntomas, p. ej., a gastroenterología.

### Impacto emocional de la EGC

La EGC presenta multitud de desafíos para los pacientes y sus familias. Dichos desafíos suponen la gestión de los elementos físicos de la enfermedad, así como de los problemas psicológicos derivados de sobrellevar una enfermedad compleja, al tiempo que se trata de mantener la vida familiar. En ocasiones para las familias es difícil hablar de estos problemas emocionales por diversas razones, incluidos la estigmatización, el miedo a ser juzgados y el miedo a gestionar sus propias emociones.

Es importante dar tiempo y ánimo a las familias para que hablen de sus preocupaciones con respecto a sí mismas, sus hijos y el resto de miembros. Eso permite formar no sólo una estrecha alianza terapéutica con la familia, sino que permite sacar temas difíciles a la palestra para debatir sobre ellos y considerar fuentes apropiadas de ayuda.

## Curación de la EGC

### Trasplante de células madre hematopoyéticas en la EGC

Aunque el tratamiento profiláctico antibacteriano y antifúngico de por vida con cotrimoxazol e itraconazol ha mejorado la supervivencia a corto y medio plazo, y los esteroides y aminosalicilatos pueden mejorar la colitis y otras complicaciones inflamatorias, estos tratamientos no curan la anomalía genética. El trasplante con células madre hematopoyéticas (TCMH) puede curar la EGC, con la desaparición de las infecciones y la colitis. En aquellos pacientes con retraso en el crecimiento, que siguen teniendo potencial de crecimiento, el TCMH puede permitirles ponerse al día en el crecimiento hasta percentiles normales. En la mayoría de pacientes, la medicación profiláctica se puede abandonar tras el TCMH. La supervivencia y la curación son equivalentes tanto con un hermano compatible como con un donante no emparentado pero con buena compatibilidad y llegan al 85-90 % en centros especializados designados para realizar trasplantes de pacientes con inmunodeficiencia primaria.

Es difícil recomendar un tiempo específico para el trasplante, pero se debe considerar en etapas tempranas. Puesto que los peores resultados del trasplante se observan en pacientes con infecciones que no responden al tratamiento o con inflamaciones significativas, el trasplante se debe plantear poco después de realizar el diagnóstico o tras la aparición de síntomas pronósticos específicos, especialmente si se dispone de un donante compatible, de manera que se pueda asesorar a las familias de forma apropiada. Aunque el trasplante se tolera por lo general mejor en la infancia, es posible obtener buenos resultados en adultos con las nuevas técnicas de trasplante.

### Se recomienda:

- Llevar a cabo una tipificación del tejido de los antígenos HLA poco después de realizar el diagnóstico, a fin de poder identificar posibles donantes.
- Se debe estudiar la realización del trasplante poco después del diagnóstico si existe un hermano con HLA idéntico o un paciente histocompatible no emparentado. Un especialista con experiencia en trasplantes en paciente con inmunodeficiencia primaria deberá visitar a familiares y pacientes, ya que este podrá ofrecer un asesoramiento actualizado y de calidad sobre los riesgos y los beneficios.

- El TCMH se debe llevar a cabo en centros específicamente reconocidos para el trasplante de pacientes con inmunodeficiencia primaria.
- Se siguen los protocolos de acondicionamiento habituales, publicados por el Grupo de trabajo sobre anomalías congénitas del EMBT/ESID y dicho acondicionamiento de intensidad reducida se lleva a cabo en el contexto de un ensayo clínico, como el iniciado por GÜngör et al.

### Terapia génica para la EGC

El principio que subyace en el trasplante de médula ósea es que pueden tomarse las células madre de otra persona e injertarse en un paciente con un trastorno sanguíneo como la EGC, o incluso cáncer, para proporcionar una fuente de por vida de células con un funcionamiento normal. En principio este método es sencillo, pero existen algunos desafíos significativos. El principal problema con el trasplante de otra persona es que la compatibilidad del tejido (compatibilidad del HLA) puede no ser perfecta. Esto significa que existe un riesgo de rechazo y también una reacción inmunitaria contra el receptor del trasplante denominada «enfermedad injerto contra anfitrión». Cuanto mejor es la compatibilidad, menor probabilidad de que esto ocurra, pero sigue existiendo un riesgo significativo, en especial cuando los pacientes están enfermos o presentan infecciones en el momento del tratamiento. En la actualidad también existen fármacos que pueden paliar el riesgo, pero estos pueden causar un largo periodo de inmunodepresión durante el cual el paciente es bastante vulnerable a infecciones graves. Esta situación se agrava por el hecho de que un trasplante para enfermedades como la EGC requeriría una cantidad significativa de quimioterapia para «matar» las células madre de la médula ósea existentes y permitir que las nuevas células sanas se establezcan en la médula ósea. Sin embargo, en la actualidad los trasplantes tienen un gran porcentaje de éxito si el familiar donante o el donante de médula ósea no emparentado (incluidos los donantes de sangre de cordón umbilical) tienen una gran histocompatibilidad. De lo contrario, los riesgos pueden ser considerables.

Por este motivo, muchos grupos de todo el mundo están desarrollando nuevos métodos para el tratamiento de la EGC. Una de esas estrategias es la terapia génica. El objetivo en este caso es corregir la médula ósea del propio paciente utilizando virus defectuosos para llevar un gen funcional a las células madre. Esto permitirá que la médula ósea produzca células, como los neutrófilos, que puedan funcionar correctamente. Muchos estudios han mostrado que esta terapia funciona en el laboratorio y, más recientemente, en pacientes. Incluso la corrección a corto plazo de la anomalía de la EGC ha conducido a la desaparición de las infecciones potencialmente mortales que eran resistentes a otros métodos de tratamiento. Sin embargo, la tecnología es relativamente nueva. Ahora se sabe que la manera de introducir medicamentos genéticos en las células de la médula ósea se puede mejorar para que sean más seguros y a la vez más duraderos y eficaces. Esto es cierto no solo en el caso de la EGC, sino también para una amplia variedad de enfermedades que anteriormente eran difíciles de tratar. Los ensayos clínicos con tecnologías modernas para el tratamiento de pacientes con EGC comenzaron en 2012 y, basándose en los estudios demostrativos preliminares anteriores, es probable que preparen el camino hacia una terapia alternativa segura y realista para los pacientes.

Incluso la corrección a corto plazo de la anomalía del EGC ha conducido a la desaparición de las infecciones potencialmente mortales que eran resistentes a otros métodos de tratamiento.

# Lecturas/información adicionales

## Prevalencia, evolución clínica y complicaciones de la EGC

---

**Artículo especial: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry.**

ones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, Goldblatt D, Parker L, Cant AJ.

*Clinical and Experimental Immunology*, 2008; 152(2): 211-18.

**Chronic granulomatous disease: the European experience.**

van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW.

*The Public Library of Science One*, 2009; 4(4): e5234.

## Descripción general y tratamiento clínico de la EGC

---

**Modern management of chronic granulomatous disease.**

Seger, RA.

*British Journal of Haematology*, 2008; 140(3): 255-66.

**Chronic granulomatous disease: complications and management.**

Rosenzweig SD.

*Expert Review of Clinical Immunology*, 2009; 5(1): 45-53.

**Chronic granulomatous disease.**

Holland SM.

*Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2010; 38(1): 3-10.

## EGC y trasplante de células madre hematopoyéticas

---

**Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients.**

Güngör T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, Schanz U.

*Transplantation*, 2005 Jun 15; 79(11): 1596-606.

**Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth.**

Soncini E, Slatter MA, Jones LB, Hughes S, Hodges S, Flood TJ, Barge D, Spickett GP, Jackson GH, Collin MP, Abinum M, Cant AJ, Gennery AR. *British Journal of Haematology*, 2009; 145(1): 73-83.

**Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.**

Seger RA.

*Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2010; 30(2): 195-208.

**Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.**

Martinez CA, Shah S, Shearer WT, Rosenblatt HM, Paul ME, Chinen J, Leung KS, Kennedy-Nasser A, Brenner MK, Heslop HE, Liu H, Wu MF, Hanson IC, Krance RA.

*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; 129(1): 176-83.

<http://www.esid.org/bone-marrow-transplantation-updated-ebmt-esid-guidelines-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-for-pi-350-0>

## Terapia génica para la EGC

---

**Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma.**

Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, Dinauer MC, Thrasher AJ.

*Molecular Therapy*, 2011; 19(1): 28-35.

**Gene therapy matures in the clinic.**

Seymour L and Thrasher AJ

*Nature Biotechnology*, 2012 Jul 10; 30(7): 588-93.

### Problemas del portador de EGC

---

*Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus.*

Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. *Rheumatology*, 2006; 45(2): 178-81.

*Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology.*

Cale CM, Morton L, Goldblatt D.

*Clinical and Experimental Immunology*, 2007; 148(1): 79-84.

### Aspergilosis y EGC

---

*Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease.*

Segal BH, Romani LR.

*Medical Mycology*, 2009; 47 (Supplement 1), S282–S290.

*Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France.*

Beaute J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Mouy R, Gougerot-Pocidaló MA, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, Lortholary O; the French PID Study Group CEREDIH. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011; 30(1): 57-62.

### Diagnóstico diferencial de la EGC en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease.*

Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW.

*American Journal of Gastroenterology*, 2009; 104(1): 117-24.

*Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease.*

Damen GM, Krieken JH, Hoppenreijts E, van Os E, Tolboom JJ, Warris A, Yntema JB, Nieuwenhuis E, Escher JC.

*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2010 Dec; 51(6): 690-7. Review.

### Complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal en la EGC

---

*Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease.*

Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Paediatrics*, 2004; 114(2): 462-8.

### Oftalmología

---

*Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease.*

Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I.

*Journal of Pediatrics*, 1999; 134(6): 780-3.

*Chorioretinal lesions in patients with chronic granulomatous disease.*

Kim SJ, Kim JG, Yu YS.

*Retina*, 2003; 23(3): 360-5.

### Patología bucal en la EGC

---

*The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies.*

Giannopoulou C, Krause KH, Müller F.

*Seminars in Immunopathology*, 2008; 30(3): 273-8.

## Agradecimientos

---

La CGD Society agradece al Dr. Andrew Gennery, el profesor Adrian Thrasher y el Dr. Nigel North, sus respectivas secciones en el trasplante de células madre hematopoyéticas, terapia génica y el impacto emocional de la EGC.

Esta guía ha sido aprobada por el Grupo de asesores médicos de la CGD Society (agosto de 2012).

© 2012 The CGD Society



Para obtener información adicional, visite [www.cgdsociety.org](http://www.cgdsociety.org)

The Chronic Granulomatous Disorder Society es una organización benéfica con responsabilidad limitada y registrada en Inglaterra (número de registro de organizaciones benéficas 1143049 y número de registro empresarial 07607593). La dirección registrada es 199A Victoria Street, Londres, SW1E 5NE.

Supported by

