



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

ISSN: 2448-9190

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia A.C.

García, Beatriz; León-Lara, Ximena; Espinosa, Sara; Blancas-Galicia, Lizbeth
Enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica
Revista alergia México, vol. 68, núm. 2, 2021, Abril-Junio, pp. 117-127
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia A.C.

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v658i2.859>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486771910005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease

Enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

Beatriz García,¹ Ximena León-Lara,¹ Sara Espinosa,¹ Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity that affects the functionality of phagocytosis; specifically, there's lack of production of oxygen-free radicals by NADPH oxidase. CGD manifests as severe and recurring bacterial and fungal infections, as well as local and systemic hyperinflammation. In countries where tuberculosis is endemic and the BCG vaccine is mandatory at birth, patients with CGD may present local or systemic reactions to this vaccine as first manifestation; besides, recurrent infections by *M. tuberculosis* may be present throughout their life. The susceptibility of these patients to mycobacteria is due to the excessive production of pro-inflammatory cytokines and the formation of granulomas that are inefficient in containing mycobacteria. In developed countries, patients with CGD do not present this type of infectious manifestations, except for migrants who come from developing countries. In this review, we present the characteristics of infections by BCG, *M. tuberculosis*, and other types of mycobacteria. Interestingly, there are no guidelines regarding anti-tuberculosis treatments in patients with CGD, so we propose the realization of a consensus by experts in order to establish guidelines for the treatment of mycobacterial disease in CGD.

Key words: Chronic granulomatous disease; Bacillus de Calmette-Guérin; Tuberculosis; BCGitis; BCGosis; Mycobacteria

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad que afecta la funcionalidad de la fagocitosis, específicamente hay una falta de producción de radicales libres de oxígeno por la NADPH oxidasa. La EGC se manifiesta con infecciones bacterianas y fúngicas, recurrentes y graves e hiperinflamación local y sistémica. En países en donde la tuberculosis es endémica y la vacuna BCG es obligatoria al nacer, los pacientes con EGC pueden presentar como primera manifestación las reacciones locales o sistémicas a esta vacuna y además a lo largo de su vida infecciones recurrentes por *M. tuberculosis*. La susceptibilidad de estos pacientes a micobacterias es debida a la producción excesiva de citocinas proinflamatorias y la formación de granulomas ineficientes en la contención de la micobacteria. En los países desarrollados, los pacientes con EGC no presentan este tipo de manifestaciones infecciosas, salvo los migrantes de países en desarrollo. En esta revisión, presentamos las características de las infecciones por BCG, *M. tuberculosis* y otras micobacterias. Interesantemente no existen lineamientos en cuanto a los tratamientos antituberculosos en pacientes con EGC, por lo que proponemos realizar un consenso por expertos para establecer lineamientos para el tratamiento de la enfermedad por micobacterias en EGC.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica; Bacillus de Calmette-Guérin; Tuberculosis; BCGitis; BCGosis; Micobacterias

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

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

Recibido: 15-01-2021

Aceptado: 01-02-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.859

Generalidades

Los errores innatos de la inmunidad (EII) o inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario. Representan más de 431 trastornos genéticos, y cada uno de ellos son patológica, clínica e inmunológicamente heterogéneos.¹ Con los avances recientes en genómica, cada año se identifican al menos de 10 a 15 nuevos defectos genéticos asociados con EII. Además de que en cada una de esas 431 EII, la penetrancia de la enfermedad, la variabilidad de su expresión y las interacciones gen-ambiente pueden contribuir aún más a su diversidad fenotípica.^{2,3,4}

Se han propuesto diversas clasificaciones de los EII con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección. La clasificación más reciente de 2019, fue propuesta por expertos de la IUIS (por sus siglas en inglés, International Union of Immunological Societies). Dentro de los 10 grupos que la componen, están los defectos de la fagocitosis clasificados tanto en número como en función.^{4,5}

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se clasifica como un EII funcional de la fagocitosis. Se transmite con dos patrones de herencia, ligado al X y autosómica recesiva. La EGC se distingue por una incapacidad de destrucción de microorganismos debido a la deficiente producción del anión superóxido y de otras especies reactivas en los fagosomas de los neutrófilos y otras células, a pesar de realizar normalmente quimiotaxis, fagocitosis y degranulación.^{6,7,8}

Patogenia

La capacidad de los fagocitos para generar radicales libres de oxígeno es parte esencial de los mecanismos de defensa contra infecciones en humanos. La producción de radicales libres en el estallido respiratorio es mediado por la enzima NADPH oxidasa (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*).⁹ La EGC es causada por un deterioro funcional del complejo enzimático NADPH oxidasa. El complejo NADPH oxidasa se compone tanto de proteínas citosólicas como de membrana, todas se unen posterior a la activación celular durante la fagocitosis para producir superóxido. A partir del superóxido se generan otras especies reactivas de oxígeno o ROS (*reactive oxygen species*), las cuales son esenciales por un lado, para la eliminación tanto de bacterias como de hongos y por otro, para regulación de diferentes vías de la inflamación.⁶

La NADPH oxidasa consta de cinco componentes estructurales: gp91^{phox} (phox, *phagocyte oxidase*) (codificado por *CYBB*), p22^{phox} (codificado por *CYBA*), p47^{phox} (codificado por *NCF1*), p67^{phox} (codificado por *NCF2*) y p40^{phox} (codificado por *NCF4*). gp91^{phox} también llamado NOX2, es el componente enzimático central. Se encuentra en la membrana plasmática y en la membrana de las vesículas intracelula-

res de leucocitos fagocíticos, es decir, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. Sin infección u otro estímulo, el complejo NADPH oxidasa permanece inactivo; sin embargo, la interacción con los patógenos y su engullición en el fagosoma activan el complejo para producir las ROS.^{10,11,12}

Las ROS son generadas por la NADPH oxidasa la cual transfiere electrones al oxígeno molecular para generar anión superóxido (O₂⁻), que se dismuta a peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Estos dos reactivos primarios de las ROS se pueden transformar en metabolitos aún más reactivos, como el radical hidroxilo (OH[•]) o ácido hipocloroso (HOCl). El complejo NADPH oxidasa genera niveles más altos de ROS que otras oxidases celulares como las de mitocondrias o sintasas de óxido nítrico.¹³ El heterodímero asociado con la membrana llamado citocromo b558, consta de las subunidades gp91^{phox} y gp22^{phox}. Los componentes citosólicos p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y las proteínas G pequeñas Rac1 y Rac2 son necesarios para la activación completa. EROS (*essential for reactive oxygen species*) es una proteína transmembranal del retículo endoplásmico, altamente conservada y que es necesaria para expresión correcta del heterodímero del citocromo b558 y, por lo tanto, es esencial para el estallido respiratorio del fagocito.¹⁴ EROS también contribuye a la formación de NET (*neutrophil extracellular traps*).¹⁴ Los NET son fibrillas de cromatina descondensadas recubiertas con proteasas e histonas granulares, que pueden atrapar y matar patógenos extracelulares. En sujetos sanos, los NET pueden ser esenciales para eliminar los hongos porque las hifas son demasiado grandes para ser fagocitadas. Los neutrófilos de pacientes con EGC son deficientes en este proceso llamado NETosis.¹⁵

El defecto en gp91^{phox} se hereda de forma ligada al cromosoma X, mientras que los defectos en las proteínas p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y EROS se heredan de forma autosómica recesiva. A nivel internacional, según el tipo de herencia, la EGC ligada al cromosoma X es más frecuente (65 a 70 %). Las formas autosómicas recesivas son más frecuentes en regiones del mundo con tasas altas de consanguinidad, como Israel e India.^{16,17}

La EGC se manifiesta con infecciones recurrentes y graves, autoinmunidad y un estado inflamatorio que resulta en la formación de granulomas.^{6,11} En aproximadamente dos tercios de los pacientes, los primeros síntomas de EGC aparecen durante el primer año de vida en forma de infecciones, complicaciones gastrointestinales y falla de medro. El cuadro clínico puede ser muy variable, con algunos lactantes que sufren varias manifestaciones, mientras que otros parecen estar mucho menos enfermos.^{10,18}

Las infecciones que desarrollan los pacientes con EGC suelen ser recurrentes, a pesar de la terapia antibiótica agresiva; a menudo presentan neumonía, linfadenitis, abscesos en el hígado y tejido subcutáneo e infección en huesos. Los patógenos identificados con mayor frecuencia son *Asper-*

gillus spp., *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.¹⁸ Recientes estudios también revelan que los pacientes con EGC tienen una susceptibilidad a *Mycobacterium bovis* atenuada, empleada en la inmunización de los recién nacidos contra la tuberculosis (vacuna BCG).^{19,20,21} Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* también son frecuentes en la EGC, especialmente en países donde la tuberculosis es endémica.⁸

Las manifestaciones inflamatorias son frecuentes en pacientes con EGC y se observan con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal, tracto urogenital, pulmones y ojos.¹⁰ Debido a la presencia de infecciones frecuentes, los pacientes con EGC producen grandes cantidades de inmunoglobulinas, incluidos los autoanticuerpos. Aproximadamente 15 % de los niños con EGC tienen enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso discoide y la enfermedad de Crohn.²²

Inmunopatología de la infección por micobacterias en EGC

La interacción entre el huésped y el patógeno es clave para determinar la evolución durante la infección por micobacterias, desde la eliminación de las micobacterias, infección latente o infección clínicamente evidente.²³ Además, la extensión de la enfermedad también se ve influenciada por las estrategias de “tolerancia”, que mejoran la supervivencia del huésped pero que no afectan directamente el crecimiento de patógenos. La tolerancia contribuye con una amplia gama de funciones, que protegen a los tejidos infectados de las propiedades citotóxicas directas del patógeno, la inmunopatología mediada por inflamación, además de que mejoran la salud general del huésped frente a la infección.²⁴

Los mecanismos de defensa del huésped contra las micobacterias se inician con la fagocitosis a través de macrófagos, lo que induce inflamación y posteriormente inmunidad mediada por células de tipo Th1, lo que resulta en la formación de granulomas. Tras la fagocitosis de las micobacterias, se induce la activación de la NADPH oxidasa y la producción de ROS, primordialmente en macrófagos.^{24,25,26,27} Se propone que las ROS pueden actuar como efectores directos ejerciendo su acción bactericida principalmente por la oxidación de elementos micobacterianos como ADN, proteínas y lípidos. Las especies de nitrógeno reactivo y los ROS pueden reaccionar para formar peroxinitrito, una molécula oxidativa altamente reactiva. Sin embargo, basado en estudios *in vitro* de micobacterias y modelos animales, parece que las especies de nitrógeno reactivo, secretadas por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en el fagolisosoma tras la activación de macrófagos, tienen un efecto bactericida directo más potente que las ROS.^{24,26,28} El ADN de *M. tuberculosis* parece ser altamente resistente al estrés oxidativo, requiere niveles muy elevados de ROS para producir la muerte bacteriana.^{28,29} Por otro lado, la enzima KatG catalasa-peroxidasa

micobacteriana cataboliza las ROS generados por la NADPH oxidasa, por lo que el efecto bactericida directo de los ROS contra las micobacterias puede no ser el mecanismo principal que justifique la susceptibilidad a infección por micobacterias en pacientes con EGC.²⁹

Las ROS producidos por la NADPH oxidasa fagocitaria parecen tener un papel más complejo en la respuesta inmune contra micobacterias que un simple efecto bactericida directo. Diversos estudios muestran que actúan como moduladores de moléculas de señalización en la producción de citocinas y en la formación de granulomas.²⁵ Citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina 12 (IL-12) han sido implicadas en la defensa del huésped a micobacterias, y conforme la infección progresa, la respuesta proinflamatoria que inicialmente es muy intensa se regula por mediadores supresores que la equilibran.²³ El papel regulatorio de las ROS como segundos mensajeros en la liberación de citocinas puede estar implicado en el incremento de la susceptibilidad a enfermedad por micobacterias en pacientes con EGC.³⁰ En los modelos murinos de EGC por variantes patogénicas en *NCF1* o knock-out para *CYBB*, se ha demostrado una producción masiva de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-17, IL-12) y formación de microabscesos neutrofílicos después de la infección sistémica por BCG.²⁵ Por lo que es posible que una sobreproducción de las citocinas contribuya a la respuesta ineficiente en EGC a la infección por micobacterias, más que en su eliminación.²³

Los granulomas son estructuras muy organizadas, generadas por interacciones entre células mieloides y linfoides, y caracterizan la respuesta inmune adaptativa a las micobacterias. En general, los granulomas secuestran micobacterias y, por tanto, limitan su diseminación.²⁵ Este mecanismo de contención no necesariamente asegura la eliminación de las micobacterias ya que pueden sobrevivir dentro de los granulomas durante décadas.²³ En modelos murinos con EGC infectados por BCG se observaron granulomas más grandes, pero mal estructurados, con mayor infiltrado de neutrófilos, los cuales fueron incapaces de contener las micobacterias.²⁵

También se ha descrito que la señalización de NF- κ B y el eje IL-12-IFN γ juegan un papel crucial en la inmunidad humana a las micobacterias. Un circuito IL-12-IFN γ intacto fosforila los transductores de señales intracitoplasmáticas de macrófagos y activadores de la transcripción-1 (STAT1) para regular a los genes específicos para matar micobacterias.³¹ La susceptibilidad a micobacterias no es exclusiva de la EGC, otros errores innatos de la inmunidad también pueden presentar infecciones refractarias o recurrentes como el síndrome de DiGeorge, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de deficiencia de NEMO (por sus siglas en inglés *Nuclear factor-kappa B Essential Modulator*), síndrome de Hiper IgE y la susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias.³²

Deffert *et al.* reportó un total de 297 casos de infecciones por micobacterias en pacientes con EGC. La infección por *M. bovis* (BCG) fue la más frecuente ($n = 220$, 74 %), *Mycobacterium tuberculosis* ($n = 44$, 20 %) y por micobacterias no tuberculosas $n = 17$ (6 %). La mayor parte de los casos de infección por BCG se trataron de infecciones locales o regionales (BCGitis); sin embargo, las infecciones sistémicas no fueron raras ($n = 31$).²⁶

Complicaciones por BCG en pacientes con EGC

La vacuna de la cepa atenuada de *M. bovis* (conocida como vacuna de BCG, por sus siglas en inglés *Bacillus Calmette Guérin*) tiene una eficacia probada solamente en los primeros 12 meses de la vida contra la tuberculosis miliar y meníngea.²⁴ La vacuna BCG se utilizó por primera vez en seres humanos en 1921, se recomienda en países con un mayor número de casos de tuberculosis. En México se inició su administración en 1925 y se introdujo en el Programa Nacional de Inmunizaciones en 1973.^{33,34,35,36} Dentro de sus efectos adversos, la enfermedad diseminada por BCG es el más serio, con una tasa de mortalidad de 60 a 80 %. Algunos pacientes con inmunodeficiencias genéticas y adquiridas tienen mayor susceptibilidad a padecer infección por BCG.³³

En el Cuadro 1 resumimos la frecuencia de pacientes con EGC y reacciones adversas a la vacuna de BCG de diferentes cohortes internacionales. En los países donde la vacunación con BCG se realiza de forma obligatoria como China, México, Turquía y Egipto, entre otros, se reportó un mayor número de pacientes con EGC y complicaciones de BCGosis y BCGitis.³⁷ En Europa y otros países desarrollados donde la vacuna de BCG se administra solamente a niños con riesgo de contraer tuberculosis, como los hijos de inmigrantes que viajan a sus países de origen, los casos de reacciones adversas a la vacuna en pacientes con EGC son escasas.³⁸

Interesantemente, cada vez se describen cohortes más grandes de pacientes con EGC de América, Europa, Asia y África, incluyendo países en donde se aplica la vacuna de BCG de forma obligatoria, con lo cual ahora conocemos cada vez más las características de la infección por BCG en EGC. De los pacientes vacunados en las diferentes cohortes, el promedio de los que presentan una reacción adversa fue de 62 % (rango de 1 a 92 %). En general, la presentación de las manifestaciones clínicas es heterogénea en las diferentes cohortes y se presentan en promedio 5 meses (rango de 3 a 9 meses) posterior a la aplicación de la vacuna BCG.

Entre las manifestaciones locales y regionales más frecuentes están la linfadenitis axilar izquierda,^{19,39} el absceso en el sitio de vacunación³⁴ y la cicatriz mayor de 5 cm.⁴⁰ Y entre las diseminadas más comunes están diseminación linfática,^{19,34} diseminación abdominal y diseminación pulmonar.^{34,41} Una de las cohortes de China presentó la mayor

frecuencia de casos de BCGosis, 54 de 98 (55 %) pacientes vacunados.¹³

Las reacciones adversas a la vacuna de BCG pueden ser el primer signo de EGC o de otro EII. La proporción de pacientes que presentan reacción adversa a la vacuna con BCG como primera manifestación de EGC fue diferente entre varias cohortes, 74 % en China,³⁴ 50 % en Yugoslavia (actualmente Bosnia, Herzegovina y Croacia),⁴² 7.3 % en Irán⁴³ y 55 % en una cohorte que englobó países de Latinoamérica, África y Europa.^{19,41}

En cuanto a las reacciones adversas de la vacuna de BCG y su frecuencia según el tipo de gen mutado, la cohorte latinoamericana mostró que aproximadamente el 30 % de los pacientes las presentaron, y la mayor frecuencia estuvo en los pacientes afectados en *CYBB* (85,7 %) en comparación con los afectados en *NCF1* (14.3 %).⁴⁰ En la cohorte de Turquía se reportó un mayor porcentaje en el grupo con *NCF1* (36 %) en comparación del grupo *CYBB* (10 %).⁴⁴ Otra cohorte turca reportó que dicha complicación se encontró en 4 pacientes con EGC ligado al cromosoma X y 9 con EGC autosómica recesiva (2 con A22⁰, 1 con A22⁺, 3 con A47⁰ y 3 con A67⁰).⁴⁵ Por otro lado, Li-Wei Gao *et al.* en China no observó diferencia entre los grupos *CYBB* y no *CYBB* (EGC autosómica recesivos).⁴⁶

En la única cohorte de EGC de México, se describieron 93 pacientes, de los cuales 88 recibieron la vacuna de BCG, de estos, 54 (58 %) presentaron una reacción adversa. En cuanto al tipo extensión de infección, 47 pacientes (53,4 %) presentaron BCGitis y 28 pacientes (31,8 %) BCGosis. Es importante mencionar que 12 pacientes presentaron tanto infección por BCG como *M. tuberculosis*, aunque no simultáneamente.¹⁹

En cuanto a las muertes secundarias a BCGosis en pacientes con EGC, en una cohorte latinoamericana se presentaron tres decesos en 12 pacientes que presentaron BCGosis.⁴¹ Otra cohorte china describió una mortalidad de 50 %. Actualmente se recomienda evitar la administración de la vacuna de BCG en pacientes con antecedente de EII.⁴⁷

No en todas las cohortes de pacientes con EGC e infección por BCG se describe con detalle cuales fueron los tratamientos administrados y su eficacia. De forma general, responden adecuadamente a los regímenes antituberculosos con excepción de pirazinamida, debido a que *M. bovis* es intrínsecamente resistente a dicho fármaco.^{47,48} En México, se administraron más de 4 fármacos en 26 pacientes, incluidos isoniazida, rifampicina, pirazinamida, claritromicina, ciprofloxacino, etambutol o levofloxacino.¹⁹

Se ha sugerido que el uso del IFN-gamma recombinante podría reducir las complicaciones de la infección por BCG.⁴⁹ Ying *et al.* siguieron durante 6 años a 23 pacientes con EGC que desarrollaron BCGitis/BCGosis posterior a la aplicación de la vacuna, 19 de ellos recibieron tratamiento antituberculoso, siete de ellos fueron tratados además con IFN-gamma

Cuadro 1. Cohortes de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y enfermedad por *Bacillus Calmette Guérin*

Autor	Año de publicación	País o continente	Total de pacientes EGC (n=)	Vacunados con BCG (n=)	Enfermos por BCG n= (%)
Blancas et al. ¹⁹	2020	México*	93	88	54 (58 %)
Aygun et al. ⁵⁴	2020	Turquía*	32	31	6 (19 %)
El-Mokhtar et al. ⁶²	2020	Egipto*	15	15	7 (47 %)
Tao et al. ³⁴	2019	China*	23	23	23 (83 %)
Wang et al. ¹³	2019	China*	114	98	54 (55 %)
Gao et al. ⁴⁶	2018	China*	159	144	92 (64 %)
Zhou et al. ³⁹	2018	China*	169	130	77 (45 %)
Kutukculer et al. ⁴⁴	2018	Turquía*	24	NR	7 (29 %)
Wu et al. ⁴⁹	2017	China*	48	45	24 (53 %)
Dunogué et al. ⁶³	2017	Francia	80	NR	17 (3 %)
Rawat et al. ⁶⁴	2017	India*	38	NR	4 (10 %)
Kulkarni et al. ⁵⁵	2016	India*	21	21	3 (14 %)
Conti et al. ⁴¹	2016	Latinoamérica, África, Europa, Asia**	71	70	53 (75 %)
De Oliveira et al. ⁴⁰	2015	América Latina*	71	66	21 (30 %)
Meshaal et al. ⁶⁵	2015	Egipto*	29	NR	3 (10 %)
Zadjali et al. ⁶⁶	2015	Oman*	14	NR	1 (7 %)
Xu et al. ⁴⁷	2014	China*	38	32	17 (45 %)
Baba et al. ⁶⁷	2014	Marruecos*	12	12	2 (17 %)
Fernando et al. ⁶⁸	2013	Sri Lanka	13	11	1 (9 %)
Koker et al. ⁴⁵	2013	Turquía*	89	81	20 (22 %)
Fattahi et al. ⁵⁶	2013	Irán*	93	82	45 (56 %)
Martel et al. ⁶⁹	2012	Francia, Eslovaquia, Suiza, Túnez, Argentina*	24	NR	4 (17 %)
van den Berg et al. ³⁸	2009	Europa	429	NR	34 (8 %)
Bakr et al. ⁷⁰	2009	Jordania*	15	NR	2 (13.3 %)
Teimourian et al. ⁷¹	2008	Irán*	11	NR	4 (36 %)
Lee et al. ⁵³	2008	China*	17	NR	7 (41 %)
Movahedi et al. ⁴³	2004	Irán*	41	NR	11 (27 %)
Pasic et al. ⁴²	2003	Yugoslavia	12	NR	6 (50 %)

BCG = *Bacillus* de Calmette y Guérin; NR = no referido.*Cohortes de países donde la vacunación con BCG es obligatoria según la Organización Mundial de la Salud.⁷² **Cohorte con países donde la vacunación con BCG es obligatoria y con países de Europa en donde la BCG no es obligatoria.

Cuadro 2. Cohortes de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*

Autor	Año publicación	País o Continente	Total de pacientes EGC (n=)	Pacientes Tuberculosis n= (%)
Blancas et al. ¹⁹	2020	México*	93	26 (28 %)
Aygun et al. ⁵⁴	2020	Turquía*	32	10 (31 %)
El-Mokhtar et al. ⁶²	2020	Egipto*	15	2 (13 %)
Robles-Marhuenda et al. ⁷³	2020	España	12	4 (11 %)
Campos et al. ⁷⁴	2020	Reino Unido	53	1 (2 %)
Wang et al. ¹³	2019	China*	118	24 (21 %)
Gao et al. ⁴⁶	2018	China*	159	13 (20 %)
Fernando et al. ⁶⁸	2013	Sri Lanka	13	4 (36 %)
Kutukculer et al. ⁴⁴	2018	Turquía*	24	12 (50 %)
Wu et al. ⁴⁹	2017	China*	48	7 (15 %)
Dunogué et al. ⁶³	2017	Francia	80	12 (2 %)
Rawat et al. ⁶⁴	2017	India*	38	2 (5 %)
Beghina et al. ⁷⁵	2017	Italia	14	1 (7 %)
Kulkarni et al. ⁵⁵	2016	India*	21	10 (48 %)
Conti et al. ⁴¹	2016	Latinoamérica*, África*, Europa, y Asia*	71	31 (44 %)
Zadjali et al. ⁶⁶	2015	Omán	14	1 (7 %)
Xu et al. ⁴⁷	2014	China*	38	21 (55 %)
Raptaki et al. ⁷⁶	2013	Grecia	24	3 (12 %)
Koker et al. ⁴⁵	2013	Turquía*	89	9 (10 %)
Fattahi et al. ⁵⁶	2013	Irán*	93	18 (19.3 %)
Tuba turul Ozgur et al. ⁷⁷	2010	Turquía*	26	1 (3.8 %)
van den Berg et al. ³⁸	2009	Europa	429	8 (2 %)
Bakr et al. ⁷⁰	2009	Jordania	15	1 (6.6 %)
Wolacha et al. ⁷⁸	2008	Israel	38	3 (8 %)
Martire et al. ⁷⁹	2008	Italia	60	1 (2 %)
Lee et al. ⁵³	2008	China*	17	7 (41 %)
Carnide et al. ⁸⁰	2005	Brasil	18	3 (17 %)
Barese et al. ⁸¹	2004	Argentina*	18	2 (11 %)
Oh et al. ⁸²	2004	Corea del Sur	5	1 (20 %)
Movahedi et al. ⁴³	2004	Irán*	41	13 (32 %)
Liese et al. ⁸³	2000	Alemania	39	3 (8 %)
Winkelstein et al. ⁵¹	2000	Estados Unidos	368	12 (3 %)
Hasui et al. ⁸⁴	1999	Japón	221	1 (0.5 %)

*Países con alta prevalencia de infección por *M. tuberculosis* según la Organización Mundial de la Salud.⁷²

recombinante, todos se curaron en un lapso de 12 meses. Por otro lado, los 12 pacientes tratados solo con antituberculosos no tuvieron resolución, a pesar de recibir el tratamiento durante un 1 año y tres de ellos fallecieron.⁵⁰

Enfermedad por *M. tuberculosis* en pacientes con EGC

Como muchas otras infecciones crónicas, el resultado de un encuentro con *Mycobacterium tuberculosis* varía entre individuos. Solo 5 a 10 % de los infectados con este patógeno progresan a tuberculosis activa (TB). La progresión de la enfermedad está influenciada por una amplia variedad de factores genéticos y ambientales que modulan la tolerancia o la resistencia.²⁴ La EGC es un factor genético que favorece su desarrollo. En el Cuadro 2 describimos la frecuencia de la aparición de enfermedad por *M. tuberculosis* en diferentes cohortes internacionales.

En una de las cohortes más numerosas de pacientes con EGC ($n = 368$) realizada en Estados Unidos de Norteamérica, 80 % ($n = 294$) de los casos padecieron neumonía, interesantemente en 12 (4 %) de ellos se aisló *Mycobacterium* spp.⁵¹ En la cohorte europea, de 429 pacientes se aisló *M. tuberculosis* en 2 % de los pacientes.³⁸ A pesar de que estos países presentan una baja incidencia de *M. tuberculosis* en su población, esto podría cambiar en los próximos años, debido al incremento de migrantes procedentes de países endémicos de tuberculosis.⁵²

Conti *et al.* describieron 71 pacientes con EGC e infecciones micobacterianas procedentes de Latinoamérica, África y Europa. La infección por *M. tuberculosis* estuvo presente en 44 % de los pacientes. El sitio más común de aislamiento fueron los pulmones (61 %), seguido de los ganglios linfáticos (26 %), hueso (1.4 %) y meninges (1.4 %); 2 pacientes (2.8 %) presentaron tuberculosis miliar.⁴¹ En China, Lee *et al.* describieron una cohorte de 17 pacientes con EGC procedentes de una zona endémica de tuberculosis, siete de ellos presentaron infección por *M. tuberculosis* cursando con manifestaciones extrapulmonares, recurrencia y multidrogoresistencia.⁵³ Otros países con alta incidencia de *M. tuberculosis* son: Turquía, donde se aisló el patógeno en 4 pacientes de una cohorte de 32 pacientes,⁵⁴ e India, donde reportó tuberculosis pulmonar en 48 % de 21 pacientes con EGC.⁵⁵

En la cohorte de 93 pacientes mexicanos, la tuberculosis se presentó en 26 casos,

20 fueron en pulmón y seis diseminados (principalmente en el intestino y los ganglios linfáticos).¹⁹ La cohorte iraní también reporta al pulmón como el sitio mayormente afectado por *M. tuberculosis* ($n = 15$), además dos pacientes en hueso y uno en piel.⁵⁶

En los países con una mayor incidencia de tuberculosis, están más expuestos a *M. tuberculosis* los pacientes con EGC; que, junto con la mayor susceptibilidad genética, explican la diferencia de frecuencia en las regiones del mundo.⁵⁷

No existe un consenso en cuanto al tratamiento de la tuberculosis en EGC. Diferentes cohortes chinas refieren que a los pacientes con enfermedad por *M. tuberculosis* recibieron isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.^{13,34,47,53} Los pacientes que presentaron efectos adversos o resistencia a isoniacida recibieron un tratamiento alternativo, sin embargo, no se especifica qué fármaco se administró.³⁴ Conti *et al.* describieron que en la mayor parte de los pacientes con *M. tuberculosis* se logró la remisión a largo plazo con una combinación de 3 o 4 antibióticos (rifampicina, etambutol, isoniazida o estreptomina). Las recaídas, se presentaron en cinco pacientes (16 %).⁴¹

Enfermedad por otras micobacterias en pacientes con EGC

Se han reportado escasos pacientes con infecciones por micobacterias atípicas como *M. flavescens*,⁵⁸ *M. avium*,^{59,60} *M. fortuitum*⁶¹ y *M. gordonae*.¹⁹ La cohorte de EGC de Estados Unidos de Norteamérica ($n = 368$) reportó infección por micobacterias atípicas misceláneas⁷⁷ en 5 de 290 aislamientos (2 %).⁵¹ Por otra parte, en la cohorte de Europa ($n = 429$) reportó 8 aislamientos de micobacterias atípicas misceláneas, cinco en ganglio linfático y tres en pulmón.³⁸ En la cohorte de México se aisló *M. gordonae* en riñón de una paciente.¹⁹

Conclusión

Actualmente hay diversas evidencias científicas y clínicas que muestran la susceptibilidad incrementada a padecer infecciones micobacterianas en pacientes con EGC. La producción excesiva de citocinas en EGC produce una respuesta ineficiente ante la infección por micobacterias con una formación de granulomas mal estructurados, lo que impide la contención del patógeno. Debido a que en México y otros países la vacuna de BCG se aplica al nacer de forma obligatoria, la presencia de sus reacciones adversas a la vacuna debe hacer sospechar EGC, aún en aquellos casos en donde sea la primera manifestación. La tuberculosis es otro problema de salud en los pacientes con EGC en países en donde esta infección es endémica. En estos pacientes se debe considerar en todos aquellos casos con EGC con fiebre, cultivos negativos y falta de respuesta a antibióticos y antifúngicos. No existen lineamientos sobre los tratamientos antituberculosos (combinación de fármacos o tiempo de administración) que se deben indicar en pacientes con EGC e infección por micobacterias. Proponemos realizar un consenso por expertos en este tipo de enfermedades, para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad por micobacteria en EGC y evitar recaídas.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con inmunodeficiencias A.C.

Referencias

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
- Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camano ME, Blancas-Galicia L. An overview of primary immunodeficiency in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2010;57(5):159-163.
- Abraham RS, Aubert G. Flow cytometry, a versatile tool for diagnosis and monitoring of primary immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):254-271. DOI: 10.1128/CI.00001-16
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.01.011
- Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Mex*. 2016(2);63:180-189. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/146/307>
- Espinosa-Padilla S, Guzmán-Martínez M, Venegas-Montoya E, Jiménez-Polvo N, Medina-Torres A, Segura-Méndez N, et al. Capacitación en hospitales de México para el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica por la técnica de 1-2-3 dihidrorrodamina. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(3):76-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al173b.pdf>
- Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther*. 2017;34(12):2543-2557. DOI: 10.1007/s12325-017-0636-2
- Medrano-E'Vers A, Morales-Hernández, AE, Valencia-López, R, Hernández-Salcedo, DR. Enfermedad granulomatosa crónica. *Med Intern Mex*. 2017;33:3407-3414.
- Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):345-353. DOI: 10.1007/s12098-016-2040-3
- Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(Suppl 1):S2-S5. DOI: 10.1093/jpids/piy008
- Roos D. Chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:531-542. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_32
- Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00004
- 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
- Yu H-H, Yang Y-H, Chiang B-L. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. 2020. DOI: 10.1007/s12016-020-08800-x
- Thomas DC, Clare S, Sowerby JM, Pardo M, Juss JK, Goulding DA, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med*. 2017;214(4):1111-1128. DOI: 10.1084/jem.20161382
- Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, Siler U, Seger RA, Zychlinsky A, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*. 2009;114(13):2619-2622. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221606
- Lopez-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Chronic granulomatous disease. Update and review. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):232-245.
- Prince BT, Thielen BK, Williams KW, Kellner ES, Arnold DE, Cosme-Blanco W, et al. Geographic variability and pathogen-specific considerations in the diagnosis and management of chronic granulomatous disease. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;22(11):257-268. DOI: 10.2147/PHMT.S254253
- Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):475-493. DOI: 10.1007/s10875-020-00750-5
- Lacerda-Pontes R, Gomes LN, de Albuquerque RS, Soeiro-Pereira PV, Condino-Neto A. The extended understanding of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):869-873. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000830
- Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, Chapgier A, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):32-38. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.034
- Mortaz E, Azempour E, Mansouri D, Tabarsi P, Ghazi M, Koenderman L, et al. Common infections and target organs associated with chronic granulomatous disease in Iran. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(1):62-73. DOI: 10.1159/000496181
- Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1176-1183. DOI: 10.1093/cid/ciu1154
- Sasindran SJ, Torrelles JB. Mycobacterium Tuberculosis infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium? *Front Microbiol*. 2011;2(2). DOI: 10.3389/fmicb.2011.00002
- Olive AJ, Clare MS, Kiritsy MC, Sasseti CM. The phagocyte oxidase controls tolerance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol*. 2018;201(6):1705-1716. DOI: 10.4049/jimmunol.1800202
- Deffert C, Schappi MG, Pache JC, Cachat J, Vesin D, Bisig R, et al. Bacillus calmette-guerin infection in NADPH oxidase deficiency: defective mycobacterial sequestration and granuloma formation. *PLoS Pathog*. 2014;10(9):e1004325. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004325
- Yang C-S, Shin D-M, Kim K-H, Lee Z-W, Lee C-H, Park S-G, et al. NADPH oxidase 2 interaction with TLR2 is required for efficient innate immune responses to mycobacteria via cathelicidin expression. *J Immunol*. 2009;182(6):3696-3705. DOI: 10.4049/jimmunol.0802217
- Liu W, Peng Y, Yin Y, Zhou Z, Zhou W, Dai Y. The involvement of NADPH oxidase-mediated ROS in cytokine secretion from macrophages induced by Mycobacterium tuberculosis ESAT-6. *Inflammation*. 2014;37(3):880-892. DOI: 10.1007/s10753-013-9808-7
- Voskuil MI, Bartek IL, Visconti K, Schoolnik GK. The response of mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species. *Front Microbiol*. 2011;2(105):105. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00105

30. Ng VH, Cox JS, Sousa AO, MacMicking JD, McKinney JD. Role of KatG catalase-peroxidase in mycobacterial pathogenesis: countering the phagocyte oxidative burst. *Mol Microbiol.* 2004;52(5):1291-1302. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04078.x
31. Cachat J, Deffert C, Hugues S, Krause K-H. Phagocyte NADPH oxidase and specific immunity. *Clin Sci (Lond).* 2015;128(10):635-648. DOI: 10.1042/CS20140635
32. Casanova JL AL. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:581-620. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851
33. Lee W-I, Huang J-L, Yeh K-W, Jaing T-H, Lin T-Z, Huang Y-C, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011;110(12):750-758. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.004
34. Li T, Zhou X, Ling Y, Jiang N, Ai J, Wu J, et al. Genetic and clinical profiles of disseminated bacillus calmette-guerin disease and chronic granulomatous disease in China. *Front Immunol.* 2019;10:73. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00073
35. Berlanga L. Introduction of BCG vaccination in Mexico. *Arch Pediatr Urug.* 1950;21(7):563-564.
36. Santos J. El Programa Nacional de Vacunación: orgullo de México. *Rev Fac Med.* 2002;45(3):142-153. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2002/un023g.pdf>
37. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.* 2011;8(3):e1001012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001012
38. 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
39. 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
40. 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
41. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas-Galicia L, He J, Aksu G, Borges-de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-248. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.041
42. 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
43. Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnavaz N, Jandaghi AB, Farhoudi A, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(3):253-259. DOI: 10.1159/000078774
44. 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
45. Koker MY, Camcioglu Y, van Leeuwen K, Kilic SS, Barlan I, Yilmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1156-1163. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.039
46. Gao L-W, Yin Q-Q, Tong Y-J, Gui J-G, Liu X-Y, Feng X-L, 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
47. Xu H, Tian W, Li SJ, Zhang LY, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland China. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):633-641. DOI: 10.1007/s10875-014-0061-0
48. de Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, et al. Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*? *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3530-3532. DOI: 10.1128/JCM.43.7.3530-3532.2005
49. 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
50. Ying W, Sun J, Liu D, Hui X, Yu Y, Wang J, et al. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PLoS One.* 2014;9(4):e94485. DOI: 10.1371/journal.pone.0094485
51. 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
52. Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB, Olaru ID, Nathavitharana RR, Norredam M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):141-146. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.009
53. Lee PPW, Chan K-W, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(3):224-230. DOI: 10.1097/INF.0b013e31815b494c
54. Aygun D, Koker MY, Nepesov S, Koker N, van Leeuwen K, de Boer M, et al. Genetic characteristics, infectious, and noninfectious manifestations of 32 patients with chronic granulomatous disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(7):540-550. DOI: 10.1159/000507366
55. Kulkarni M, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Taur P, Terrance A, et al. Clinical, immunological, and molecular findings of patients with p47(phox) defect chronic granulomatous disease (CGD) in Indian families. *J Clin Immunol.* 2016;36(8):774-784. DOI: 10.1007/s10875-016-0333-y

56. 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
57. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011;110(12):750-8.
58. Allen DM, Chng HH. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect.* 1993;26(1):83-86. DOI: 10.1016/0163-4453(93)97000-n
59. Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R, Okada K, Miyazaki C, Suita S, et al. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect.* 1997;34(2):147-150. DOI: 10.1016/S0163-4453(97)92509-3
60. Weening RS, de Boer M, Kuijpers TW, Neefjes VM, Hack WW, Roos D. Point mutations in the promoter region of the CYBB gene leading to mild chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(3):410-417. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01405.x
61. Chusid MJ, Parrillo JE, Fauci AS. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with *Mycobacterium fortuitum*. *JAMA.* 1975;233(12):1295-1296. DOI: 10.1001/jama.233.12.1295
62. El-Mokhtar MA, Salama EH, Fahmy EM, Mohamed ME. Clinical aspects of chronic granulomatous disease in upper Egypt. *Immunol Invest.* 2020;22(2-3):1-13. DOI: 10.1080/08820139.2020.1713144
63. Dunogue B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Coignard-Biehler H, Amazzough 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
64. 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
65. Meshaal S, Hawary RE, Elaziz DA, Alkady R, Galal N, Boutros J, et al. Chronic granulomatous disease: review of a cohort of Egyptian patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(3):279-285. DOI: 10.1016/j.aller.2014.11.003
66. Al-Zadjali S, Al-Tamemi S, Elnour I, AlKindi S, Lapoumeroulie C, Al-Maamari S, et al. Clinical and molecular findings of chronic granulomatous disease in Oman: family studies. *Clin Genet.* 2015;87(2):185-189. DOI: 10.1111/cge.12351
67. Baba LA, Ailal F, El Hafidi N, Hubeau M, Jabot-Hanin F, Benajiba N, et al. Chronic granulomatous disease in Morocco: genetic, immunological, and clinical features of 12 patients from 10 kindreds. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):452-458. DOI: 10.1007/s10875-014-9997-3
68. Shalinda Jude Arjuna Fernando, Noorul Mifra Faiz, Shiroma Mangaika Handunnett, Aruna Dharshan De Silva, Wasala Mudiyansele Dhanushka Kumari Dasanayake, Geethani Devika Wickramasinghe, et al. Preliminary study on chronic granulomatous disease in Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:37. DOI: 10.1186/s13223-018-0264-7
69. Martel C, Mollin M, Beaumel S, Brion JP, Coutton C, Satre V, et al. Clinical, functional and genetic analysis of twenty-four patients with chronic granulomatous disease - identification of eight novel mutations in CYBB and NCF2 genes. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):942-958. DOI: 10.1007/s10875-012-9698-8
70. Bakri FG, Martel C, Khuri-Bulos N, Mahafzah A, El-Khateeb MS, Al-Wahadneh AM, et al. First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):215-230. DOI: 10.1007/s10875-008-9243-y
71. 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
72. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Suiza: World Health Organization; 2020.
73. Robles-Marhuenda A, Alvarez-Troncoso J, Rodriguez-Pena R, Busca-Arenzana C, Lopez-Granados E, Arnalich-Fernandez F. Chronic granulomatous disease: Single-center Spanish experience. *Clin Immunol.* 2019;211:108323. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108323
74. Campos LC, di Colo G, Dattani V, Braggins H, Kumararatne D, Williams AP, et al. Long-term outcomes for adults with chronic granulomatous disease in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1104-1107. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.034
75. Beghin A, Comini M, Soresina A, Imberti L, Zucchi M, Plebani A, et al. Chronic granulomatous disease in children: a single center experience. *Clin Immunol.* 2018;188:12-19. DOI: 10.1016/j.clim.2017.11.016
76. 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
77. Turul-Ozgür T, Türkkanı-Asal G, Tezcan I, Köker MY, Metin A, Yel L, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr.* 2010;52(6):576-581.
78. 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
79. 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
80. Carnide EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):5-9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00225.x
81. 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. DOI: 10.1097/01.mph.0000139455.29962.be
82. Oh H-B, Park JS, Lee W, Yoo SJ, Yang JH, Oh S-Y. Molecular analysis of X-linked chronic granulomatous disease in five unrelated Korean patients. *J Korean Med Sci.* 2004;19(2):218-222. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.218

83. Liese J, Kloos S, Jendrosseck 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
 84. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: Incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int*. 1999;41(5):589-593. DOI: 10.1046/j.1442-200x.1999.01129.x
-

ORCID

Beatriz García, 0000-0001-9420-6840; Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Sara Espinosa, 0000-0003-4859-3151; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864