

# Trasplante exitoso de médula ósea en paciente con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma x. Caso clínico

Dra. Ximena Alexandra Mejía Borja  
Coordinadora de Trasplante. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante  
Pedro Javier Chong Cevallos  
Posgradista R4 Pediatría. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil  
Diana Monserrate Briones Sabando  
Posgradista R4 Pediatría. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil  
Dr. Roberto Danilo Tomalá Ruiz. MSc.  
Médico. Hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante

## RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC), es un trastorno hereditario de las células fagocíticas. Es causada por un defecto de la enzima oxidasa (NADPH), lo que resulta en la incapacidad de los fagocitos para producir aniones superóxido bactericidas (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (1). Estos déficits conducen a infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y potencialmente mortales. El trasplante con médula ósea es la única modalidad terapéutica curativa disponible actualmente para esta enfermedad (2). Tiene más éxito si se realiza en la niñez temprana, cuando el riesgo de muerte por infección o enfermedad de injerto contra huésped es mínimo (3). Presentamos el caso de un masculino de 4 años con diagnóstico de EGC ligada al cromosoma X (mutación de novo en CYBB), quien requirió trasplante de médula ósea como tratamiento definitivo. Posterior a la evaluación en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de Solca; y al no contar con donante 100% compatible, se inició el proceso de derivación internacional a través del Ministerio de Salud Pública, siendo seleccionada la Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona- España donde se realiza primer trasplante de médula ósea. Sin embar-

go, presentó rechazo del injerto y tuvo que someterse a un segundo trasplante.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad granulomatosa crónica; trasplante de medula ósea; Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, Inmunodeficiencia primaria.

## ABSTRACT

Chronic granulomatous disease is an inherited disorder of phagocytic cells. It is caused by a defect in the phagocyte oxidase enzyme complex (NADPH), resulting in the inability of phagocytes to produce bactericidal superoxide anions (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). These deficits lead to recurrent and life-threatening bacterial and fungal infections. Bone marrow transplantation is the only curative therapeutic modality currently available for this disease. It is most successful if done in early childhood when the risk of death from infection or graft-versus-host disease is minimal. We present the case of Ma Ho, a 4-year-old male with a diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease, who, not having a 100% compatible donor, initiated the international referral process through the Ministry of Public Health. The first bone marrow transplant was performed at the “Clínica Universitaria de Navarra” in

Pamplona-Spain. However, he presented graft rejection and had to undergo a second transplant.

#### **KEYWORDS:**

Chronic Granulomatous Disease; hematopoietic stem cells transplant; X-linked Chronic Granulomatous Disease; primary immunodeficiency.

#### **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad granulomatosa crónica (EGC), es una forma infrecuente de inmunodeficiencia primaria, con una incidencia de 1 cada 200.000 a 250.000 recién nacidos vivos (1). Afecta principalmente a varones, la mayoría de las mutaciones son ligadas a X, trastorno hereditario de las células fagocíticas, que se debe a mutaciones en uno de los seis genes (CYBA, CYBB, NCF1, NCF2, NCF4 y CYBC1 /EROS) que codifican para las proteínas del sistema de la oxidasa de NADPH, lo que resulta en la incapacidad de los fagocitos para producir aniones superóxido bactericidas (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (2). En consecuencia, esto interfiere con la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ácido hipocloroso (HOCl) y radicales hidroxilos (OH), productos que desempeñan un papel fundamental en la destrucción de ciertos agentes bacterianos y fúngicos patógenos (3). Estos déficits conducen a infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y potencialmente mortales. Además, la mayoría de los pacientes con EGC tienen inflamación controlada por linfocitos T cooperadores (Th)-17 desregulados. El nombre de esta patológica hace referencia a los granulomas característicos que se desarrollan en respuesta a la inflamación crónica.

#### **OBJETIVO DEL TRABAJO**

Al presentar este caso clínico tenemos la intención de describir los protocolos internacionales, así como destacar la participación interinstitucional e internacional en la aten-

ción de un paciente pediátrico con una patología de difícil abordaje por las complicaciones propias de la enfermedad, sumado a la complejidad del diagnóstico. Creemos que esta corta revisión bibliográfica podría servir para cambiar el paradigma de la medicina colaborativa.

#### **DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.**

Paciente masculino, en el que se describen antecedentes patológicos relevantes desde el primer mes de vida por presentar absceso perianal, posteriormente otitis media derecha grave, abscesos preauriculares, linfadenitis cervical bilateral de tórpida evolución y BCGitis, por ello se historia múltiples internaciones previas, ante los 11 meses, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde (HNRGE).

Desde el primer año de vida acude al Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante (HNFIB), y dados los antecedentes patológicos es abordado como EGC, debido a su debut a temprana edad y múltiples procesos infecciosos. Inicialmente se realizan pruebas de estallido de neutrófilos y test de medición de Dihidrodoramina negativo en 2 ocasiones. En el estudio genético (INVITAE), se reporta mutación en Exón 13: CYBB (XP21.1), con diagnóstico de EGC ligado al cromosoma X. (Anexo 1) (Anexo 2).

Debido a los antecedentes clínicos, evolución de la enfermedad, estudios complementarios y el estudio genético con resultados probatorios que confirman el diagnóstico de la enfermedad, el paciente es candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por lo que fue derivado a la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de Solca, la cual está acreditada por el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células (INDOT), entidad adscrita al Ministerio de Salud Pública encargada de ejecutar la política pública de donación y trasplante en el país.

Al no contar con donante 100% compatible, se inició el proceso de derivación internacional a través del Ministerio de Salud Pública. El caso fue aprobado para derivación internacional a la Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona-España, donde se realizó primer trasplante alogénico de donante haploidéntico (padre NH 949244), pero con complicaciones de rechazo del injerto. Se realizó estudio mutacional que confirmó que la mutación en CYBB era de novo, y que ninguno de los padres son portadores. Finalmente, se lleva a cabo el segundo trasplante alogénico con donante haploidéntico (madre 949243) con éxito.

Posterior a un año y medio de seguimiento postrasplante en Pamplona - España retornó al país en el mes de febrero del 2023. Fue recibido en nuestro HNFIB, valorado por el Servicio de Infectología, se elaboraron los documentos habilitantes para el seguimiento y tratamiento integral en la UTMO de Solca, para vigilancia de enfermedad injerto contra receptor.

Al momento el paciente presenta buena evolución clínica, y está en seguimiento rutinario en el HNFIB.

## DISCUSIÓN

Los signos y síntomas clínicos de la CGD pueden ocurrir desde la primera infancia hasta la edad adulta temprana. Las mutaciones ligadas al cromosoma X en CYB (codificando el dominio catalítico gp91 f $\phi$ x) están presentes en el 60 al 70% de los casos (1). A menudo se asocian con un inicio más temprano de la enfermedad y un peor pronóstico (2).

Aunque la EGC alguna vez fue mortal en la niñez, las terapias preventivas actuales y la detección temprana de complicaciones infecciosas permiten que el 90 % de los niños con el trastorno lleguen a la edad adulta.

Las pruebas de nitroazul tetrazolio (NBT) y dihidrorrodamina (DHR), así como las pruebas genéticas, están indicadas en el estudio de

la EGC. La profilaxis antimicrobiana, el tratamiento temprano y agresivo de las infecciones y el interferón-gamma son los pilares de la terapia actual para esta enfermedad (3).

Las indicaciones tradicionales para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas incluyen: más de una infección potencialmente mortal, EGC refractaria o dependiente de esteroides, disfunción orgánica debido a hiperinflamación y falta de adherencia a la profilaxis (4).

El trasplante de células madre hematopoyéticas es la única terapia curativa es la reconstitución inmune mediante. Sin embargo, no está exenta de riesgos y suele aumentar la mortalidad y la morbilidad asociadas al procedimiento. Es probable que el trasplante tenga mayor éxito si se realiza en la infancia o en la niñez temprana, cuando el riesgo de muerte por infección o enfermedad de injerto contra huésped es mínimo (5).

El trasplante con un donante haploidéntico se relaciona con rechazo del injerto y retrasa la reconstitución inmunológica; sin embargo, si es donante emparentado con HLA idéntico, la supervivencia del injerto mejora hasta el 90%. Algunos pacientes requieren un segundo TCH alogénico debido al rechazo del injerto o al quimerismo de caída progresivo. La experiencia anecdótica muestra que el injerto con 10-20% de fagocitos de donantes normales puede ser suficiente para obtener un beneficio clínicamente significativo (6).

Los pacientes que sobreviven a menudo experimentan fallas en el crecimiento y disfunción orgánica grave, como enfermedad pulmonar inflamatoria, colitis crónica e insuficiencia Renal. (7).

## COMENTARIOS

En el caso de nuestro paciente, debido a su debut a temprana edad (3 semanas de vida) y múltiples procesos infecciosos con requerimiento hospitalario, fue manejado como EGC bajo sospecha clínica. En dos ocasiones se

realizó estudio de Dihidrorrodamina, con resultados negativo. Y tal como lo describe la literatura, requirió un segundo trasplante de médula ósea.

Actualmente Martín tiene 5 años 4 meses, se encuentra en seguimiento post trasplante de médula ósea en la UTMO de Solca, con atenciones multidisciplinarias en Solca y HNFIB, al momento estable, sin complicaciones activas relacionadas al trasplante, ya inició esquema de re-inmunización, no se encuentra recibiendo inmunosupresión.

Martín no ha presentado complicaciones relacionadas a su crecimiento, ni las descritas en la literatura de los pacientes que sobreviven al trasplante.

El apoyo Internacional e interinstitucional permite el manejo integral de los pacientes una vez que retornan al país para su seguimiento post trasplante de médula ósea y al contar con Unidades Acreditadas a nivel nacional por el INDOT los pacientes reciben atención por equipo de profesionales capacitados para el manejo de este tipo de pacientes, una vez que se no presentan enfermedad injerto contra huésped, evolución favorable son dados de alta y derivados a su unidad de origen para continuar seguimiento multidisciplinario.

Debemos mantener el apoyo con entidades a nivel nacional e internacional en conjunto con el MSP y otros subsistemas de salud que permiten el manejo integral del paciente, considerando que se acortan los tiempos de espera para su tratamiento definitivo como es el trasplante de médula ósea a nivel internacional cuando se agotaron los recursos a nivel nacional.

*ANEXO 1.*

**HISTORIAL DE ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:**

\* RESULTADOS DE CITOMETRIA DE FLUJO: POBLACION LINFOCITOS B, NORMALES. / POBLACION GRANULOCITIOCA – NEUTROFILOS 36.19% (VR 57 A 80%). // POBLACION LINFOCITOS T MADURA... 35.26% (VR 2.6 - 18%).

\* TEST DE MEDICION DE DIHIDRODORAMINA (ONCOLAB Y U SAN FRANCISCO): NEGATIVO EN 2 OCASIONES.

\* PANEL DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA QUE VALORA 207 GENES (INVITAE, MARZO 2020): RESULTADO POSTIVO PARA VARIANTE PATOGENICA IDENTIFICADA EN GEN CYBB (XP21.1). CYBB ESTA ASOCIADA A ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA.

\*GEN EXON 13: CYBB, VARIANTE: c.1673del (p.Pro558Leufs\*19), CIGOSIS: HEMICIGOSIS, CLASIFICACION DE LA VARIANTE: PATOGENICA. ESTA MUTACION OCASIONA UN CODON DE PARADA PREMATURO.

*FUENTE: Laboratorio e Imágenes del Expediente clínico físico y Hosvital del HNFIB.*

ANEXO 2. Resultados de estudios clínicos.




**INVITAE DIAGNOSTIC TESTING RESULTS**

<b>Patient name:</b> MARTIN C HOLGUIN BAYAS	<b>Sample type:</b> Blood	<b>Report date:</b> 03/19/2020
<b>DOB:</b> 04/21/2018	<b>Sample collection date:</b> 03/03/2020	<b>Invitae #:</b> RQ1295650
<b>Sex:</b> Male	<b>Sample accession date:</b> 03/12/2020	<b>Clinical team:</b> Carmen Guerrero Nelly Chavez
<b>MRN:</b>		

**Reason for testing**

**Test performed**  
 Sequence analysis and deletion/duplication testing of the 207 genes listed in the Genes Analyzed section.

- Invitae Primary Immunodeficiency Panel

+
**RESULT: POSITIVE**

**One Likely Pathogenic variant identified in CYBB. CYBB is associated with X-linked chronic granulomatous disease.**

**Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.**

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
CYBB	c.1673del (p.Pro558Leu.fs*19)	hemizygous	Likely Pathogenic
ITCH	c.1100A>G (p.Gln367Arg)	heterozygous	Uncertain Significance
RAB27A	c.543A>G (p.Ile181Met)	heterozygous	Uncertain Significance
SEMA3E	c.603_604delinsTC (p.Ile202Leu)	heterozygous	Uncertain Significance
TCN2	c.883G>A (p.Val295Ile)	heterozygous	Uncertain Significance
UNC13D	c.514C>T (p.Arg172Cys)	heterozygous	Uncertain Significance

**About this test**  
 This diagnostic test evaluates 207 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

FUENTE: Laboratorio e Imágenes del Expediente clínico físico y Hosvital del HNFIB.

ANEXO 3

**HISTORIAL ESTUDIOS DE IMÁGENES**

**RMN DE CEREBRO SIMPLE Y CONTRASTADA 07/07/2020:**

Sustancia gris y blanca de intensidad de señal normal, sistema ventricular y cisternas sin alteración, no se observa lesiones infratentoriales

**VALORACION AUDIOMETRICA 1-2020**

Topodiagnóstico NO presenta daño retrococlear ni periférico, Rastreo de onda V Umbral auditivo electrofisiológico dentro de los parámetros normales.

**ECOGRAFIA ABDOMINAL DE 1-2020.**

Hepato- esplenomegalia, engrosamiento inflamatorio a nivel de colon distal y asas delgadas con edema periasas del meso y adenopatías mesentéricas algunas de ellas con cambios granulomatosos.

**RESONANACIA MN ABDOMEN 1-2020.**

Atelectasias subsegmentaria basal bilateral, hepato-esplenomegalia moderada, distensión de asas en intestino delgado en hemiabdomen izquierdo.

**ECOGRAFÍA ABDOMINAL 9-2020**

Hepatopatía inflamatoria con hepatomegalia e incipientes cambios fibróticos. Adenitis mesentérica inflamatoria moderada. Imágenes en rayo de sol sugestivas de covid.

**ELECTROENCEFALOGRAMA 05-2021**

con privación de sueño en estado de sueño espontáneo anormal por la presencia de signos de disfunción cortical en región de los cuadrantes posteriores, de mayor expresión derecha. De forma aislada signos de irritación cortical fronto parietocentral izquierdo con inversión de fase en F7, F3, C3 y P3.

**BIOPSIA DE COLON 06-2021:**

mucosa con erosiones dispersas, presencia de granulomas no caseosos con células gigantes multinucleadas, comprometiendo espesor de la mucosa, con presencia de microabsceso dispersos. biopsia de recto 1.633,922 copias y en biopsia de colon transverso 513.943, colon descendente 20243 copias. Biopsia de ano: infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y PMN en acúmulos, glándulas con criptitis, granulomas dispersos. Biopsia de ano / pólipo: Células gigantes tipo Langhans y tipo cuerpo extraño.

FUENTE: Laboratorio e Imágenes del Expediente clínico físico y Hospital del HNFIB.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Anjani, G., Vignesh, P., Joshi, V., Shandilya, J. K., Bhattarai, D., Sharma, J., & Rawat, A. (2020). Recent advances in chronic granulomatous disease. *Genes & Diseases*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.010>
2. Ávila, C. A. L.-D., Martínez-Estrada, G. A., Ramos-Clason, E., Duque-Atencio, V., & Maza-Manjarrez, A. P. (2021). Caracterización clínico-patológica y manejo

de pacientes con mastitis granulomatosa crónica en un centro de alta complejidad. *Revista Colombiana de Cirugía*, 36(3), Article 3. <https://doi.org/10.30944/20117582.849>

3. Chiesa, R., Wang, J., Blok, H.-J., Hazelaar, S., Neven, B., Moshous, D., Schulz, A., Hoenig, M., Hauck, F., Al Seraihy, A., Gozdzik, J., Ljungman, P., Lindemans, C. A., Fernandes, J. F., Kalwak, K., Strahm, B., Schanz, U., Sedlacek, P., Sykora, K.-W., ... for the EBMT Inborn

Errors Working Party. (2020). Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: A study of 712 children and adults. *Blood*, 136(10), Article 10. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005590>

4. Chiesa, R., Wang, J., Blok, H.-J., Hazelaar, S., Neven, B., Moshous, D., Schulz, A., Hoenig, M., Hauck, F., Al Seraihy, A., Gozdzik, J., Ljungman, P., Lindemans, C. A., Fernandes, J. F., Kalwak, K., Strahm, B., Schanz, U., Sedlacek, P., Sykora, K.-W., ... Slatter, M. A. (2020). Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: A study of 712 children and adults. *Blood*, 136(10), Article 10. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005590>

5. Gennery, A. R. (2021). Progress in treating chronic granulomatous disease. *British Journal of Haematology*, 192(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/bjh.16939>

6. Güngör, T., & Chiesa, R. (2020a). Cellular Therapies in Chronic Granulomatous Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00327>

7. Güngör, T., & Chiesa, R. (2020b). Cellular Therapies in Chronic Granulomatous Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 327. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00327>

8. Loaiza, L. A. L. (2019). Revisión literaria sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas, opciones para mejorar la asimilación y su impacto en la supervivencia de los pacientes. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 19(2), Article 2. <https://doi.org/10.30554/archmed.19.2.2775.2019>

9. Ramos, E. H., & Suárez, V. M. (2021). Enfermedad granulomatosa crónica: Fisiopatología genética y molecular. Pruebas diagnósticas vigentes. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(2), Article 2. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDAR->

TICULO=107475

10. Sanabria, D., Giménez, V., Martínez de Cuéllar, C., Carpinelli, M., Benegas, S., Insaurralde, S., Sanabria, D., Giménez, V., Martínez de Cuéllar, C., Carpinelli, M., Benegas, S., & Insaurralde, S. (2020). Enfermedad granulomatosa crónica. Diagnóstico mediante el ensayo de dihidrorodamina. *Revista chilena de pediatría*, 91(1), Article 1. <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i1.986>

11. Toledo, M., Campos, A., Scheffler-Mendoza, S., León-Lara, X., Onuma-Zamayoa, H., Espinosa, S., Yamazaki-Nakashimada, M. A., Blancas-Galicia, L., Toledo, M., Campos, A., Scheffler-Mendoza, S., León-Lara, X., Onuma-Zamayoa, H., Espinosa, S., Yamazaki-Nakashimada, M. A., & Blancas-Galicia, L. (2021). Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica. *Revista alergia México*, 68(3), Article 3. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i3.860>

12. Uribe, R., & Nideshda, R. M. (2019). Estudio descriptivo de la evolución de pacientes con inmunodeficiencia primaria trasplantados con células progenitoras en el departamento de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002. <http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/1187>