

CASO CLÍNICO

Burkholderia cepacia y enfermedad granulomatosa crónica.
Informe de un caso*Burkholderia cepacia and chronic granulomatous disease: a case report*Tamara Gamboa-Salcedo¹, Gabriel Cardoso-Hernández[†], Omar Josué Saucedo-Ramírez², Yolanda Rocío Peña-Alonso¹¹Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico, ²Residente de la Especialidad de Pediatría, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.**Resumen**

Introducción. La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia que se caracteriza por un defecto en la fagocitosis, por lo que generalmente sus manifestaciones iniciales son las de las infecciones con las que cursa. Se trata de una enfermedad poco frecuente cuyo diagnóstico siempre es un reto.

Caso clínico. Se presenta el caso de un escolar previamente sano, quien acudió por presentar fiebre de origen oscuro. Se estableció el diagnóstico de neumonía persistente que requirió decorticación. En el cultivo de la biopsia pulmonar creció *Burkholderia cepacia*. Debido a que esta bacteria se ha relacionado con pacientes inmunodeficientes, se realizaron pruebas para descartar inmunodeficiencia, con lo que se estableció el diagnóstico de EGC.

Conclusión. Se propone que el aislamiento de *B. cepacia* debe obligar al clínico a descartar inmunodeficiencia.

Palabras clave. *Burkholderia cepacia*; enfermedad granulomatosa crónica; inmunodeficiencia; niños.

Summary

Introduction. Chronic granulomatous disease (CGD) is an immunodeficiency characterized by a defect of phagocytosis, so initial manifestations are those from the secondary infection. It is an uncommon disease, whose diagnosis is always a challenge.

Case report. The case of a previously healthy boy who came to the hospital with fever of unknowns origin is presented. He was diagnosed with persistent pneumonia that required decortication. *Burkholderia cepacia* grew from the lung biopsy culture. Because this bacteria has been related to immunodeficient patients, screening for immunodeficiency were performed and the diagnosis of CGD was established.

Conclusion. Immunodeficiency should be ruled out in patients with infections due to *B. cepacia*.

Key words. *Burkholderia cepacia*; granulomatous disease, chronic; immunocompromised host; child.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dra. Tamara Gamboa Salcedo, Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 16-01-2008.

Fecha de aprobación: 25-11-2008.

Introducción

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) fue descrita en 1957 por Berendes y col.¹ como “granulomatosis fatal de la infancia”. Es una inmunodeficiencia primaria que se hereda de manera autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, y ocasionalmente puede presentarse por mutaciones *de novo*;² con una incidencia variable en diferentes regiones del mundo de 1 en 250 000 a 1 en 500 000 nacidos vivos, y una prevalencia calculada en 1:1 000 000.³⁻⁵ Esta enfermedad está caracterizada por defectos en el sistema enzimático NADPH-oxidasa (fosfato-oxidasa-nicotinamida-adenina-dinucleótido) encargada de la destrucción intracelular de los microorganismos fagocitados.³ El defecto se reporta en cuatro de los cinco genes que codifican para este sistema enzimático (Cuadro 1). La mayoría de las mutaciones reportadas son únicas en cada familia y actualmente se han identificado 410 mutaciones, de las cuales 95% provoca la pérdida parcial o total de la proteína y 5% restante produce niveles normales de una proteína inactiva. Las distintas mutaciones en los cuatro genes explican la heterogeneidad de la enfermedad.³ En la actualidad se sabe que la edad de presentación varía según el tipo de alteración, los pacientes que padecen la variedad ligada al cromosoma X suelen debutar alrededor de los tres años y los que sufren la variedad que se hereda de manera autosómica recesiva pre-

sentan manifestaciones clínicas alrededor de los siete u ocho años.⁵ Los síntomas pueden comenzar tan temprano como al inicio de la lactancia o tan tardíamente como en la primera fase de la vida adulta.³ Como resultado, con mayor frecuencia las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico son infecciones, predominantemente, por microorganismos catalasa positivos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., micobacterias, *Nocardia* sp. y hongos, tanto levaduriformes como filamentosos) que afectan pulmones, hueso, piel, hígado y tubo digestivo. Estas infecciones se presentan como linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, neumonías de repetición, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, estomatitis ulcerativa, impétigo, furunculosis, abscesos perianales y rectales, diarrea crónica y osteomielitis.^{3,4,6-8} Otras formas de presentación son las obstrucciones de órganos huecos, principalmente del aparato digestivo y las vías urinarias por engrosamiento de la pared secundaria a la formación de granulomas.^{5,6,9,10}

En la actualidad, se reconoce que la infección por *Burkholderia cepacia* podría ser un marcador clínico de deterioro del sistema de defensa en pacientes inmunosuprimidos o críticamente enfermos. Por lo que se propone que la infección por esta bacteria de baja virulencia debe obligar al clínico a descartar inmunodeficiencias, incluida la EGC.

Cuadro 1. Subunidades enzimáticas de la NADPH-oxidasa alteradas en la EGC

Subunidad enzimática afectada	Frecuencia (%)	Herencia	Locus	Gen	Alteraciones más comunes
Gp91-phox	60	Ligada al X	Xp21.1	CYBB	Ausente, truncado o mutado
p22-phox	5	AR	16q24	CYBA	Inserciones de pares de bases, deleciones, mutaciones de codones sin sentido y mutaciones de sentido erróneo
P40-phox	No presenta mutaciones relacionadas con EGC				
p47-phox	30	AR	7q11.23	NCF-1	Deleción del dinucleótido GT en la porción inicial del exón 2
p67-phox	5	AR	1q25	NCF-2	Deleciones y mutaciones de sentido erróneo

Modificado de referencias 3-5

Presentación del caso clínico

Masculino de 10 años de edad, sin antecedentes familiares o de consanguinidad importantes, padres y una hermana mayor sanos. Esquema de vacunación completo con vacuna BCG al nacimiento. A los siete años presentó un absceso en la región inguinal secundario a un traumatismo menor que requirió drenaje quirúrgico para su resolución.

Acudió al Hospital Infantil de México Federico Gómez por un padecimiento de tres meses de evolución caracterizado por fiebre hasta de 40 °C, de predominio nocturno, que cedía con antipiréticos; se acompañaba de tos seca en accesos cortos, no cianozante o disneizante, ocasionalmente emetizante, de predominio matutino, hiporexia, pérdida de 2 kg de peso, astenia y adinamia. Había sido tratado con varios esquemas de antibióticos (amikacina, cefalexina, amoxicilina y ceftriaxona) sin mejoría; por lo que al segundo mes de evolución acudió a hospital de segundo nivel de donde lo refieren a hospital pediátrico de tercer nivel por no encontrar datos patológicos en los estudios de escrutinio. En la consulta externa de neumología se inició manejo empírico contra tuberculosis, aun cuando el PPD fue negativo (administración intradérmica de 2 U/0.1 mL de tuberculina RT23) y no existía antecedente epidemiológico.

Diez días después acudió a urgencias por persistencia de la sintomatología a la que se agregó cefalea holocraneana punzante que no cedía con analgésicos. A la exploración física se encontró escolar masculino eutrófico, frecuencia cardiaca de 140 por min, frecuencia respiratoria de 20 por min, tensión arterial 110/60 mm Hg, febril (38.3 °C), con palidez generalizada de tegumentos y llenado capilar en dos segundos. El tórax con

hipomovilidad del lado derecho e hipoventilación apical izquierda. Abdomen con hepatomegalia, borde hepático palpable a 4-5-6 cm por debajo del borde costal derecho y polo esplénico palpable a 3 cm por debajo del borde costal izquierdo. No se palparon adenopatías. Los estudios de laboratorio solicitados a su ingreso se muestran en el cuadro 2. La electroforesis de inmunoglobulinas, complemento sérico y hemolítico estuvieron dentro de límites normales. La radiografía de tórax mostró opacidad apical izquierda y calcificación axilar derecha de 2 cm de diámetro (Fig. 1) y la tomografía axial computada (TAC) de tórax mostró adenomegalias en región supraclavicular izquierda, consolidación pulmonar con broncograma aéreo en lóbulo superior izquierdo (Fig. 2). Se realizó toracotomía, en la cual se encontró colapso del lóbulo superior del pulmón izquierdo, paquipleuritis y abundantes natas de fibrina; requiriendo decorticación y manejo con cefotaxima (150 mg/kg/día) y dicloxacilina (100 mg/kg/día)



Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra opacidad apical izquierda y calcificación axilar derecha.

Cuadro 2. Estudios de laboratorio tomados a su ingreso a urgencias

Hb	VCM	CMHC	Leucocitos	Segmentados	Bandas	Linfocitos	Plaquetas	VSG	PCR	DHL
11 mg/dL	80	21	12 300/mm ³	76%	15%	3%	433 000/mm ³	48 mm/h	8.48 mg/L	207 UI

durante 15 días, sin mejoría. En la TAC de tórax de control se observó progresión de la lesión con extensión al lóbulo medio (Fig. 3). Presentó candidiasis mucocutánea por lo que se agregó al tratamiento nistatina. Se realizaron pruebas de laboratorio y gabinete que descartaron enfermedades neoplásicas, autoinmunes e infecciosas (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana, tuberculosis, malaria, toxoplasmosis, histoplasmosis y otras micosis sistémicas). Por lo que se solicitó realizar biopsia

pulmonar que mostró múltiples granulomas; en los cultivos se aisló *B. cepacia*. De acuerdo al resultado de susceptibilidad, continuó manejo con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (20 mg/kg/día) y ciprofloxacino (30 mg/kg/día) por tres semanas. Debido a que este microorganismo se asocia a inmunodeficiencia, se solicitaron pruebas de nitro azul de tetrazolio (NAT), quimiotaxis y quimioluminiscencia en el paciente, a sus padres y a la hermana de éste (Cuadro 3), con lo que se estableció el diagnóstico de EGC de la infancia. El paciente evolucionó satisfactoriamente, por lo que se dio de alta a la tercera semana con instrucciones de completar cinco semanas con tratamiento antibiótico ambulatorio. A un año de seguimiento el paciente no ha presentado nuevas complicaciones infecciosas, se encuentra asintomático y recibiendo quimioprofilaxis a base de itraconazol, TMP-SMX y factor de transferencia gamma recombinante.

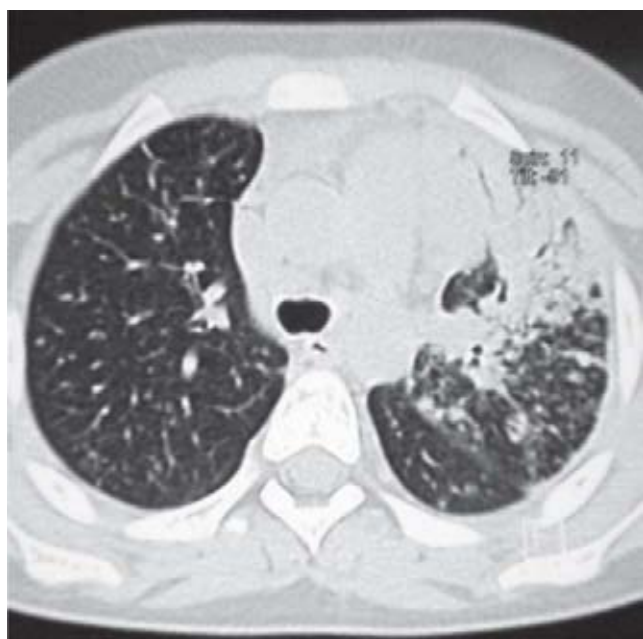


Figura 2. Tomografía computada de tórax, corte axial que muestra consolidación pulmonar con broncograma aéreo en el lóbulo superior izquierdo.

Discusión

La EGC es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente. El Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID),¹¹ que incluye datos de ocho países de Latinoamérica, reporta que 9% de las inmunodeficiencias primarias corresponde a las alteraciones de la fagocitosis, de las cuales la EGC es la más común. Es importante mencionar que este reporte no necesariamente refleja la incidencia o prevalencia de la enfermedad, ya que incluye los casos atendidos en los últimos 20

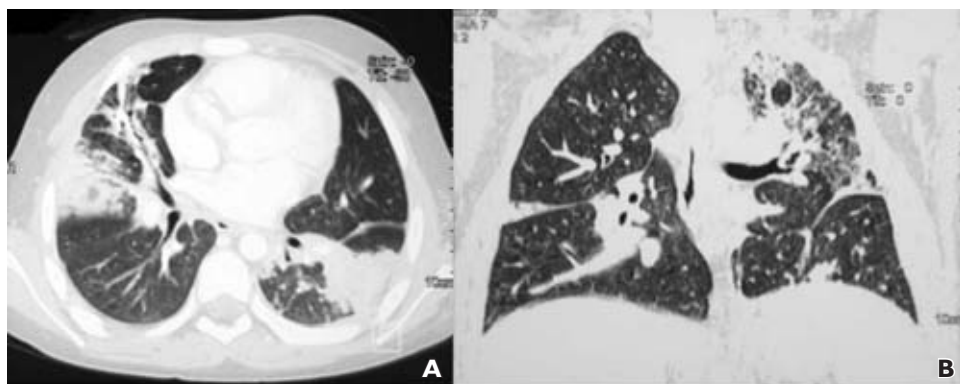


Figura 3. Tomografía computada de tórax. **A.** El corte axial muestra extensión de la lesión a lóbulo medio. **B.** Reconstrucción coronal de la tomografía.

Cuadro 3. Estudio familiar con NBT y quimioluminiscencia

	Fase del estudio	Nitroazul de tetrazolio (DO)		Quimioluminiscencia (mV)	
		Paciente	Control	Paciente	Control
Paciente	Reposo	0.070	0.168	1.29	3.14
	Respuesta a estímulo	0.131	0.508	3.02	147.60
Mamá	Reposo	0.123	0.168	3.5	3.14
	Respuesta a estímulo	0.35	0.508	98	147.60
Papá	Reposo	0.177	0.168	3.66	3.14
	Respuesta a estímulo	0.491	0.508	179.09	147.60
Hermana	Reposo	0.141	0.168	3.1	3.14
	Respuesta a estímulo	0.423	0.508	147.6	147.60

años en algunos de los centros de referencia de los países participantes. En México se desconoce la incidencia de esta enfermedad, sin embargo, según los registros del Instituto Nacional de Pediatría (INP), en el período comprendido de 1970 a 2001, se diagnosticaron 12 casos.¹² No obstante, en pacientes con infecciones de repetición por microorganismos catalasa positivos, independientemente de la edad, se debe descartar esta enfermedad.

En este paciente, la presentación fue poco habitual, ya que el único antecedente que llamaba la atención era el absceso secundario a traumatismo inguinal. En otros casos informados en la literatura, se menciona que los abscesos, linfadenitis, piodermias, neumonías y abscesos hepáticos son las infecciones que con mayor frecuencia se presentan como manifestación inicial de la EGC.^{6,13} La frecuencia y gravedad de las infecciones son variables y, en algunas ocasiones, lo que se observa como manifestaciones al momento del diagnóstico son secuelas de infecciones crónicas.

El clínico debe sospechar esta enfermedad en cualquier paciente con linfadenitis recidivante, neumonía de repetición, abscesos hepáticos, osteomielitis múltiple, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o infecciones inusuales.⁴ Estos pacientes presentan una susceptibilidad intrínseca a adquirir infecciones por bacterias intracelulares catalasa positivas, de entre las cuales cada vez más se reconoce la participación de *B. cepacia*

como agente etiológico de infecciones oportunistas en pacientes con EGC. Esta bacteria es un bacilo gramnegativo aerobio, productor de catalasa, no fermentador, que prolifera en condiciones nutricias mínimas. Es una bacteria ubicua y, en el ámbito hospitalario, puede sobrevivir en soluciones desinfectantes y detergentes, así como en sistemas de ventilación, soluciones y dispositivos intravenosos. La infección por este microorganismo se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con fibrosis quística, en quienes se asocia a deterioro progresivo de la función pulmonar e incremento de la mortalidad. En la actualidad se debe reconocer como causa de infección nosocomial o como un marcador de inmunodeficiencia primaria, como es el caso que se presenta.¹⁴

El diagnóstico temprano de pacientes con EGC es un reto. La prueba de NAT es una herramienta cualitativa para establecer el diagnóstico. Los enfermos con EGC no reducen el NAT a formasán, que es un pigmento azul insoluble, mientras que los portadores de la enfermedad sí reducen este colorante, aunque no totalmente.¹⁵ La quimioluminiscencia es la prueba cuantitativa para establecer el diagnóstico, además es el mejor método para detectar la condición de portador. En este caso, los estudios de quimioluminiscencia de la familia sugieren una herencia ligada al cromosoma X (Cuadro 3).

Los estudios de biología molecular permiten identificar la alteración genética específica que es

importante para el consejo genético. El diagnóstico molecular se establece genéticamente mediante la identificación de la mutación que causa la alteración en la subunidad enzimática.

Otras alteraciones que pueden observarse en las pruebas de laboratorio de algunos de estos pacientes son: velocidad de sedimentación globular prolongada, leucocitosis, hipergammaglobulinemia con función normal de anticuerpos, elevación de los factores del complemento, y disminución del número de células T (ésta es más importante conforme avanza la edad del enfermo).

El estudio histopatológico de las lesiones puede ser un factor determinante para sospechar el diagnóstico, la presencia de granulomas con o sin necrosis, histiocitos con pigmento amarillo en el citoplasma, y la disposición en palizada de histiocitos alrededor de las zonas de necrosis debe hacer sospechar el diagnóstico de EGC. Los granulomas son agregados de histiocitos que se forman como respuesta a la persistencia de productos no degradables o como respuesta a hipersensibilidad, y reflejan una falla de los procesos inflamatorios agudos para destruir a los agentes invasores.¹⁶ Debido a que también se pueden encontrar células multinucleadas de tipo Langhans, es necesario descartar infecciones por micobacterias y hongos, y vale la pena mencionar que la EGC se puede asociar con infecciones por estos microorganismos, en cuyo caso se debe iniciar el tratamiento específico. La presencia de granulomas se observa en varias enfermedades como: infección por micobacterias, enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, infección por *Yersinia*, linfadenitis por hongos, y otras; por lo que es necesario hacer tinciones especiales. Sin embargo, lo más importante es el estudio multidisciplinario del enfermo para poder establecer el diagnóstico.¹⁷

El tratamiento profiláctico incluye TMT-SMX (4-6 mg/kg cada tercer día), ya que posee excelente actividad contra los microorganismos que infectan frecuentemente a los pacientes con EGC. Tiene la ventaja de ser lipofílico, por lo que al-

canza concentraciones altas a nivel intracelular, además no altera la flora anaeróbica intestinal.^{6,9} Su uso ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de infecciones cuando los pacientes lo toman de manera regular como profilaxis.¹⁸ Además, se recomienda el uso profiláctico de itraconazol (10 mg/kg), ya que ha demostrado una reducción en la incidencia de infecciones micóticas en los pacientes con EGC, especialmente por *Aspergillus*; sin embargo, este fármaco no debe utilizarse por períodos prolongados.^{19,20}

El uso de IFN gamma (factor activador de macrófagos) a 50 $\mu\text{m}^2\text{SC}$ tres veces por semana, administrado por vía subcutánea, ha demostrado una mejoría parcial en la actividad de la NADPH-oxidasa de neutrófilos y macrófagos en los pacientes con EGC ligada al cromosoma X.^{15,21,22} Con el uso de este medicamento se ha logrado reducir la frecuencia y riesgo de infecciones graves, así como los tiempos de estancia hospitalaria y uso de antibióticos intravenosos.^{9,23} Debido a que se trata de un medicamento costoso y poco accesible, es importante mencionar que la Asociación Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias facilita la adquisición del IFN gamma a los pacientes que así lo solicitan.

El manejo de estos pacientes incluye un seguimiento regular en la consulta, ya que se ha observado que cuando se llevan a cabo revisiones médicas con regularidad se pueden prevenir o identificar tempranamente las complicaciones, lo que repercute de manera positiva en la calidad y expectativa de vida de los pacientes.²⁴ Una vez establecido el diagnóstico se recomienda evitar las vacunas de bacterias vivas como la BCG.

Las complicaciones clínicas que se observan son las mismas del cuadro de presentación inicial, el orden de frecuencia depende de la fuente consultada,^{5,13,25-28} sin embargo, la neumonía se presenta de manera constante entre las más frecuentes. En el reporte del registro nacional de EGC de Winkelstein y col.,⁵ el grupo más grande descrito en la literatura, la manifestación infecciosa más frecuente fue la neumonía en 80%. Otras mani-

festaciones fueron: absceso de cualquier índole 68%, adenitis supurativa 50%, osteomielitis 27%, bacteriemias/fungemias 21%, celulitis 7%, meningitis 4%, y otras en 27%.

La supervivencia de estos pacientes llega a ser de hasta 50% a los 30 años, y se espera que incremente conforme se controlen las complicaciones

relacionadas con el trasplante de médula ósea, ya que ésta es la única alternativa para la curación de la enfermedad.²⁹ Actualmente se están desarrollando protocolos de terapia génica enfocada a la transferencia de genes mejorados a las células progenitoras, y a mejorar las técnicas de trasplante de estas células corregidas para lograr su adecuada reproducción.^{17,30}

Referencias

1. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med.* 1957; 40: 309-12.
2. Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. *Immunol Rev.* 1994; 138: 121-57.
3. Cos-Padrón Y, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Macías-Abraham C. Enfermedad granulomatosa crónica. Aspectos actuales. *Rev Cubana Hematol.* 2004; 20: 1-10.
4. Del Río-Chivaldi J, Ávila-Castañón L, Sienra-Monge JLL, del Río-Navarro B. Enfermedad granulomatosa crónica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Alergia Mex.* 2003; L: 237-40.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JL, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine.* 2000; 79: 155-69.
6. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000; 122: 1-9.
7. Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. The solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 62: 2-15.
8. Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Linehan WM, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol.* 1992; 147: 1314-8.
9. Juárez-Escobar M, Peña-Alonso R, Coria JJ, Gómez-Barreto D. Enfermedad crónica granulomatosa: presentación de un caso y aspectos generales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 23: 50-6.
10. Huang A, Abbasakoor F, Vaisey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis.* 2006; 8: 637-44.
11. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Comejo-de Luigi M, García-de Olarte D, Porras-Madrigal O, Berrón-Pérez R, et al. Primary immunodeficiency disease in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol.* 1998; 18: 161-6.
12. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia Asma Immunol Pediatr.* 2002; 11: 48-66.
13. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* 2000; 137: 687-93.
14. Cardoso HG, de Colsa RA, Zepeda OG, Arzate BP, González SN. Manifestaciones clínicas y factores de riesgo para bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en niños. *Rev Infect Pediatr.* 2007; 80: 92-8.
15. Quie PG. Chronic granulomatous disease of childhood: a saga of discovery and understanding. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 395-8.
16. Zumia A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 146-58.
17. Kume A, Dinauer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *J Lab Clin Med.* 2000; 135: 122-8.
18. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JL. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis.* 1990; 162: 723-6.
19. Gallin JL, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2416-22.
20. Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* 1994; 125: 998-1003.
21. Ma HR, Mu SC, Yang YH, Chen CM, Chiang BL. Therapeutic effect of interferon-gamma for prevention of severe infection in X-linked chronic granulomatous disease. *J Formos Med Assoc.* 2003; 102: 189-92.
22. Newburger PE, Ezekowitz RA. Cellular and molecular effects of recombinant interferon gamma in chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1988; 2: 267-76.
23. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A Phase III study establishing effi-

- cacy of recombinant human interferon-gamma for infection prophylaxis in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 1991; 324: 509-16.
24. Roesler J, Koch A, Pörksen G, von Bernuth H, Brenner S, Hahn G, et al. Benefit assessment of preventive medical check-ups in patients suffering from chronic granulomatous disease (CGD). *J Eval Clin Pract.* 2005; 11: 513-21.
 25. Alsultan A, Williams MS, Lubner S, Goldman FD. Chronic granulomatous disease presenting with disseminated intracranial aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47: 107-10.
 26. Fleisher TA. Primary immune deficiencies: Windows into the immune system. *Pediatr Rev.* 2006; 10: 363-72.
 27. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1703-13.
 28. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int.* 1999; 41: 589-93.
 29. Horowitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter SC, Childs R, Gallin JI, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med.* 2000; 344: 881-8.
 30. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol.* 2008; 140: 255-66.