



Enfermedad granulomatosa crónica

Medrano-E'Vers A¹, Morales-Hernández AE², Valencia-López R³, Hernández-Salcedo DR⁴

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad genéticamente heterogénea caracterizada por infecciones bacterianas recurrentes y fúngicas que se distinguen por la formación de granulomas. Su frecuencia en Estados Unidos es de aproximadamente 1:250,000 nacidos vivos. Es causada por defectos en el fagocito nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), que constituye el fagocito oxidasa (phox). Estos defectos genéticos dan como resultado la incapacidad de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) para destruir ciertos microbios. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de función de los neutrófilos, y luego el defecto exacto se determina por genotipo. Las infecciones son causadas generalmente por microorganismos catalasa-positivos. Los sitios frecuentes de infección son los pulmones, la piel, los ganglios linfáticos y el hígado. La formación de granulomas es especialmente un problema en el tubo gastrointestinal y el aparato genitourinario. La enfermedad granulomatosa crónica puede aparecer en cualquier momento desde la infancia hasta la adultez, pero la mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los cinco años de edad, por lo que se destaca la importancia clínica de este caso ocurrido en un adulto mayor.

PALABRAS CLAVE: enfermedad granulomatosa crónica.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):407-414.

Chronic granulomatous disease.

Medrano-E'Vers A¹, Morales-Hernández AE², Valencia-López R³, Hernández-Salcedo DR⁴

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is a genetically heterogeneous condition characterized by recurrent, life-threatening bacterial and fungal infections and granuloma formation. The frequency of CGD, in the United States is approximately 1:250,000 live births. CGD is caused by defects in the phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, which constitutes the phagocyte oxidase (phox). These genetic defects result in the inability of phagocytes (neutrophils, monocytes, and macrophages) to destroy certain microbes. The diagnosis is made by neutrophil function testing, and then the exact defect is determined by genotyping. Infections are generally caused by catalase-positive micro-organisms (most bacterial and all fungal pathogens are catalase positive). The frequent sites of infection are lung, skin, lymph nodes, and liver. The formation of granulomata is especially problematic in the gastrointestinal and genitourinary tracts. May present at any time from infancy to late adulthood, but the majority of patients are diagnosed as toddlers and children before the age of five years. Whereby emphasis is made on the clinical significance of this case, which occurs in an older adult.

KEYWORDS: chronic granulomatous disease

¹ Médico interno de pregrado.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto de Medicina Interna.

⁴ Profesor titular.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 29 de agosto 2016

Aceptado: diciembre 2016

Correspondencia

Dr. Daniel Ramón Hernández Salcedo
danhs@att.net.mx

Este artículo debe citarse como

Medrano-E'Vers A, Morales-Hernández AE, Valencia-López R, Hernández-Salcedo DR. Enfermedad granulomatosa crónica. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):407-414.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 75 años de edad que ingresó al servicio de Medicina Interna con los antecedentes familiares de: padre finado a los 115 años por infarto agudo de miocardio, madre finada a los 75 años por cirrosis medicamentosa y hermana finada a los 3 meses de edad por neumonía adquirida en la comunidad. Refirió antecedentes de alergia a varios medicamentos como: ertapenem, ceftriaxona, paracetamol, fosfocil y yodo; y antecedentes traumáticos como fractura de clavícula izquierda a los 17 años, sin complicaciones; antecedentes trasfusionales positivos; tabaquismo positivo suspendido 6 años antes, alcoholismo y toxicomanías durante la juventud. Entre sus antecedentes crónico-degenerativos mencionó enfermedad ácido péptica y síndrome de intestino corto. Los antecedentes quirúrgicos fueron: reducción de fractura de clavícula, apendicectomía, nefrectomía derecha en 2012 debido a cáncer renal, resección transuretral de la próstata en 2012, resección de absceso lumbar derecho en 2013 en 2 ocasiones y absceso recidivante lumbar derecho en 2015, resección de intestino delgado de 70 cm, colectomía ascendente, trasverso y parte del descendente en 2015. Colocación de injerto GORE-Tex Cavografía.

El padecimiento actual inició cinco días después de un ingreso por resección de tumor en la vena cava inferior, caracterizado por dolor en la región lumbar derecha de intensidad 9/10, aumento de volumen, calor en esa región que aumentaba con la palpación y disminuía con analgésicos de manera parcial, por lo que se le llevó al servicio de Urgencias. El paciente ya había tenido abscesos recurrentes durante los tres años previos, motivo por el que se inició protocolo de abordaje diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica.

DISCUSIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad genética infrecuente del sistema inmunitario que se desarrolla por inmunodeficiencia primaria de la fagocitosis. Janeway la definió por primera vez en 1954 como “enfermedad granulomatosa fatal de la infancia”, por las características de su evolución y alta mortalidad en etapa infantil. También se describe como inmunodeficiencia primaria que se distingue por la incapacidad de destrucción de microorganismos debido a la deficiente producción de anión superóxido y de otras especies reactivas en los fagosomas de los neutrófilos, a pesar de realizar normalmente quimiotaxis, fagocitosis y degranulación.¹

Epidemiología

Tiene incidencia de 1 por 250,000 recién nacidos vivos.² El 40% de los enfermos se ha registrado en América Latina; en México representa 14% de las inmunodeficiencias primarias;³ 8% en China, 6% en el este de Europa y en el Medio Oriente 28%.⁴ Cabe destacar que es más frecuente en el género masculino que en el femenino; además, alcanza mayor incidencia en comunidades donde hay matrimonios consanguíneos.⁵

En 70% de los casos la enfermedad está ligada al cromosoma X, en los que la descendencia afectada dependerá del sexo del progenitor que porta la mutación, mientras que el resto se relaciona con enfermedad genética autosómica recesiva, en la que ambos padres son portadores de la mutación en uno de los dos alelos del cromosoma, por lo tanto, hay 50% de probabilidad de que sus hijos sean portadores, mientras que hay riesgo de 25% para hijos que tienen la enfermedad y otro 25% no estarán afectados ni serán portadores.^{6,7}



Fisiopatología

Esta enfermedad es originada principalmente por mutaciones en los genes que codifican cinco de las subunidades de la NADPH oxidasa de los neutrófilos y provocan distintos efectos, dependiendo de la proteínas que se encuentran afectadas.⁴ Su forma más común es causada por cambios en el gen CYBB que codifica gp91 phox; en 66% de todos los casos es el resultado de mutaciones en el gen gp91phox ligado al cromosoma X (CYBB), seguido por las formas autosómicas recesivas de la enfermedad granulomatosa crónica, con defectos en el gen que codifica para p47phox (NCF-1), que representa 30% de todos los casos. Sólo 5% se deben a mutaciones en CYBA, NCF-2 o NCF-4, que codifican para p22phox, p67phox y p40phox, respectivamente. El complejo enzimático NADPH oxidasa se compone de dos subunidades que abarcan la membrana, gp91phox y p22phox, así como los tres componentes citosólicos p47phox, p67phox y p40phox.⁸ Cada uno de éstos tiene efecto adicional en la aparición de manifestaciones gastrointestinales o vasculares.⁹ Rac1 y Rac2, proteínas de unión a trifosfato de guanosina de peso molecular bajos, también se asocian con el complejo y están involucradas en la regulación de NADPH oxidasa. Éste tiene efecto en los genes que producen NADPH, como son gp91 y gp22, ya que se encuentran en la membrana del citocromo, y p47, p67 y p40 están en la subunidad citosólica; los cuales al verse alterados disminuirán el peso molecular de los ligandos de la membrana impidiendo la activación de NADPH. Se ha comprobado que en la enfermedad ligada al cromosoma X, los individuos con la variedad autosómica recesiva tienen mayor supervivencia. Investigaciones recientes revelaron mutaciones en el gen CYBB: inserciones, deleciones/inserciones, defectos en sitios de *splicing* y mutaciones *missense*, *non-sense* y en regiones promotoras. En estos sitios de *splicing* sucede con más frecuencia en el intrón 1 del gen CYBB, que consiste en delección de 4

nucleótidos e inserción de 3 nucleótidos, lo que causa un defecto considerable en la codificación genética de las células.

Esto impedirá que la NADPH actúe normalmente en la fagocitosis y defensa contra microorganismos como bacterias y hongos, los cuales provocan infecciones y lesiones granulomatosas entre otras manifestaciones clínicas.⁶ Existen mutaciones en 5 subunidades diferentes dentro de los mecanismos en la formación de NADPH oxidasa. La subunidad más afectada es gp91, con 65% de los casos; la que le sigue es la gp47, con 25%; el resto de las subunidades (gp22, gp40 y gp67) se afectarán en menor medida. Algunas de estas unidades también se relacionan con otro tipo de afectaciones, como enfermedad vascular o diabetes por parte de la subunidad gp20, o enfermedad de intestino irritable por la mutación en gp40. La activación de NADPH oxidasa requiere la translocación de proteínas citosólicas phox y Rac a la flavocitocromo unida a la membrana. Tras la activación, NADPH se oxida y los electrones son transportados al otro lado de la membrana, donde el oxígeno molecular se convierte en anión superóxido, lo que lleva a la generación de metabolitos, como peróxido de hidrógeno y ácido hipohaloso. Además de las propiedades microbicidas directas de estos oxidantes reactivos, la activación de la NADPH oxidasa de los neutrófilos se asocia con la activación de las proteasas intracelulares; la elastasa de neutrófilos, catepsina G, en lugar de; y la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que también median en la defensa antimicrobiana del huésped usando la superóxido dismutasa y la mieloperoxidasa.

Los NET se unen y eliminan las bacterias extracelulares, degradan los factores de virulencia bacteriana y los hongos diana, pues al liberarse los NET requerirá la muerte de los neutrófilos y la rotura de las membranas celulares. Los neutrófilos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son deficientes en la formación neta de

estas sustancias que apoya el papel de la NADPH oxidasa, en la generación de NET y el combate de los microorganismos patógenos (**Figura 1**).

A causa de estas mutaciones, los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen producción deficiente de sustancias que activan el mecanismo de la fagocitosis o que dificultan este proceso, lo cual genera escasa defensa y gran

susceptibilidad contra distintos microorganismos comunes como bacterias u hongos que puede llevar a la muerte.

Los microorganismos que más afectan a estos pacientes son bacterias como *Staphylococcus*, *Aspergillus* y las especies de *Salmonella*, seguidos por infecciones micóticas por *Candida*, así como otros microorganismos, bacterias y parásitos,

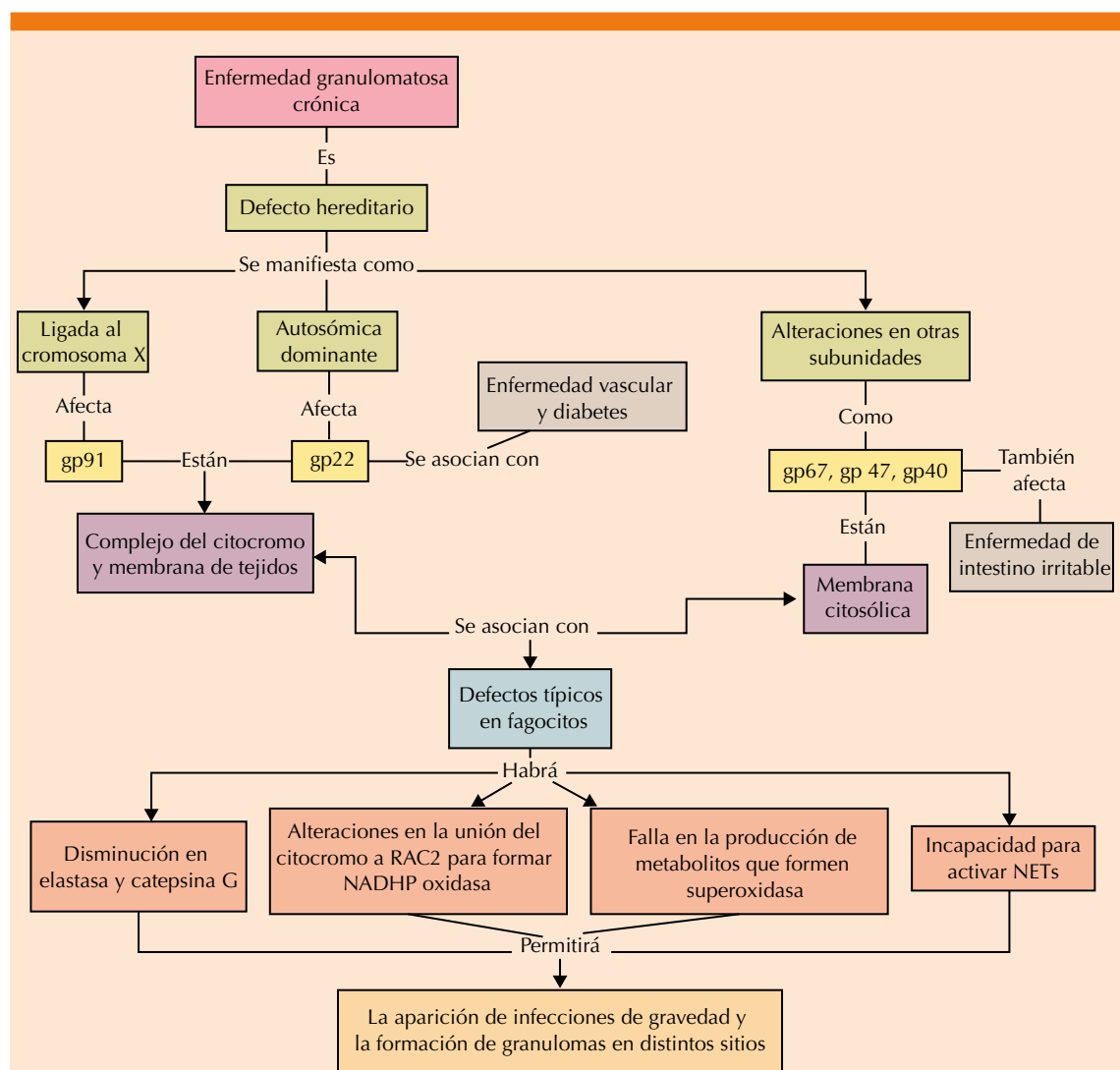


Figura 1.

como *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Nocardia*, *Streptococcus*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Giardia*, *Leishmania*, *Citrobacter*, *Actinomyces* y *Entamoeba* (**Cuadro 1**). El cuadro clínico ayudará a determinar el desarrollo, diagnóstico y tratamiento de las posibles manifestaciones.

La bacteremia es poco común, pero cuando ocurre es por los siguientes microorganismos: *B. cepacia complex*, *S. marcescens* y *Chromobacterium violaceum*.¹⁰

Cuadro clínico y diagnóstico

Esta enfermedad debe ser diagnosticada con prontitud, ya que se ha demostrado que el diagnóstico temprano implica mayor supervivencia. Es prioritario preguntar acerca de los antecedentes familiares del paciente, sobre todo insistir en los antecedentes familiares de los varones con infecciones graves o inusuales, pues pueden ser clave en el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica, en especial para diferenciar la presentación ligada al cromosoma X o autosómica dominante. También es importante saber si hubo dentro de la línea familiar consanguinidad entre padres, pues esto aumenta el riesgo de trastornos autosómico recesivos. Otro de los factores que debemos tomar en cuenta es si hubo reacción adversa a la vacuna BCG. Los cuadros clínicos de infecciones recurrentes, como abscesos hepáticos por *S. aureus*, granulomas o

infecciones por microorganismos oportunistas pueden llevarnos también a inferir que se padece la enfermedad; sin embargo, puede haber manifestaciones clínicas en distintos aparatos y sistemas. Con frecuencia se hallan manifestaciones pulmonares, sobre todo cuando se padece neumonía, adenitis supurativa, quistes o abscesos en piel, abscesos en hígado, osteomielitis o sepsis. Por lo general, pueden ser concomitantes con manifestaciones autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico o discoide, púrpura trombocitopénica idiopática, sarcoidosis, artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolípido, pericarditis idiopática recurrente, enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes mellitus, por lo que se requiere la demostración de la actividad defectuosa de NADPH oxidasa de los neutrófilos por medio de pruebas diagnósticas (**Cuadro 2**).²

Una de las pruebas con mayor sensibilidad que se considera patrón de referencia es la prueba

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas

Órgano o sistema afectado	Signos y síntomas
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Estomatitis • Hepatitis autoinmunitaria • Enfermedad gastrointestinal semejante a la enfermedad de Crohn • Enteritis granulomatosa • Infecciones recurrentes en hígado • Absceso hepático
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de vías urinarias • Vaginitis • Abscesos perirrenales
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar crónica • Neumonía autoinmunitaria
Hematológico e inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Púrpura trombocitopénica idiopática • Linfadenopatía • Enfermedad de Behcet • Deficiencia de IgA
Piel y huesos	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis seborreica • Infecciones y abscesos recurrentes en piel • Osteomielitis • Deficiencia en el crecimiento

Cuadro 1. Microorganismos más frecuentes

Microorganismo bacteriano	Número de casos reportados en Estados Unidos (por 100 pacientes-año)
<i>Aspergillus species</i>	2.6
<i>S. aureus</i>	1.44
<i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia complex</i>	1.06
<i>Serratia marcescens</i>	0.98
<i>Nocardia species</i>	0.81

de la 123-dihidrorodamina o DHR por medio de citometría de flujo que evaluará la formación de especies reactivas de oxígeno y la prueba de nitrobluetetrazolium o NBT, que permite valorar colorimétricamente la capacidad de los leucocitos de reducir un colorante.⁵ También se encuentran diferentes pruebas eficientes, como Western blot, citometría de flujo convencional y análisis de ADN genómico en mutaciones en los exones y límite de exón/intrón de proteínas como CYBB, CYBA, NCF1 y NCF2 por medio de amplificación por PCR.¹¹

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la enfermedad granulomatosa crónica implica principalmente trastornos asociados con infecciones inusualmente graves, recurrentes, y, en particular, las causadas por los patógenos comúnmente asociados con la enfermedad; sin embargo, por lo general es posible diferenciar entre estos padecimientos y la enfermedad granulomatosa crónica cuando todo el cuadro clínico se examina. Se pueden considerar los trastornos mencionados en el **Cuadro 3**.¹²

Una vez que se ha detectado la enfermedad, es recomendable que se inicie terapia profiláctica contra las infecciones que pueden llegar a tener estos pacientes. Como tal, el tratamiento es la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol e itraconazol, los cuales inducen reducción significativa en las tasas y la gravedad de las infecciones; sin embargo, no pueden evitar la

aparición de éstas. Algunos pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad al trimetoprim/sulfametoxazol, por lo que una alternativa es cambiar el tratamiento inicial a cefalosporinas o quinolonas en conjunto con itraconazol; en caso de alguna reacción adversa contra el antifúngico, se prescribirá posaconazol o variconazol.¹³

Otro de los tratamientos profilácticos actuales es el INF- γ , el cual ha resultado efectivo y se prescribe en la mayor parte de Europa; sin embargo, se han detectado algunos efectos adversos en 36% de los pacientes tratados, como: falta de accesos, fiebre, mialgias e irritabilidad y sólo 13% tuvo que abandonar el tratamiento,¹³ debido a la producción de superóxido, la reducción de nitroazul de tetrazolio y la actividad bactericida.³ Durante algunos años el tratamiento de elección contra este padecimiento ha sido el trasplante de células hematopoyéticas, el cual comenzó a aplicarse en 1973 en niños europeos, aunque con el paso del tiempo se han incrementado las terapias que pueden ayudar a la mejoría y recuperación de estos pacientes.

Este año se dieron a conocer tratamientos innovadores como la terapia génica con células progenitoras CD34+ humanas genéticamente modificadas y la integración dirigida de transgenes en un sitio genómico o "puerto seguro", que son más seguras que la integración viral al azar.

En pacientes con enfermedad ligada al cromosoma X causada por mutaciones en la subunidad gp91phox de la NADPH oxidasa, la integración dirigida de un transgén gp91phox incrementa aproximadamente 15% la actividad oxidasa NADPH; además, puede ser ampliamente aplicable a la corrección de otras enfermedades monogénicas.¹⁴ Debemos recordar que su alta mortalidad muestra la importancia de hallar una cura definitiva, sobre todo en países tercermundistas donde no se tiene acceso a tratamientos

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial

Fibrosis quística (FQ)
Síndrome de hiperinmunoglobulina E
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
Deficiencia de glutatión sintetasa (GS)
Enfermedad de Crohn (en pacientes con inflamación limitada al recto)



complejos como en la mayor parte de Europa. Por el momento, se han impuesto estas medidas que han sido de utilidad, aunque no se han probado en su totalidad en pacientes vivos; en un futuro se espera que se apliquen y que haya una cura completa de esta enfermedad.

El paciente cuyo caso se describe característicamente tenía abscesos en la región lumbar derecha, los cuales habían sido tratados con diversos antibióticos; sin embargo, ante las complicaciones observadas, como hipoalbuminemia, anemia de trastornos crónicos y marcada desnutrición, se solicitaron estudios de inmunoglobulinas y marcadores como proteína C reactiva y velocidad de sedimentación. Dado el proceso inflamatorio crónico, los resultados fueron elevados. Se decidió iniciar tratamiento antibiótico con carbapenémico, pero también protocolo diagnóstico de granulomatosis crónica, por lo que se efectuaron las pruebas 123-dihidrorodamina o DHR y nitrobluetetrazolium o NBT, descritas en esta revisión. Estos estudios proporcionaron una determinación simple y rápida (pero en gran medida cualitativa) de la actividad de la oxidasa NADPH en los fagocitos, la cual resultó anormal, con células positivas en menos de 50%. Debido a esto, se continuó el tratamiento con base en los cultivos del absceso, y posteriormente se administró tratamiento antibiótico profiláctico con quinolona.

CONCLUSIONES

Los pilares del tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica son la profilaxis antimicrobiana y con inmunomoduladores, el diagnóstico temprano de las infecciones y el manejo agresivo de las complicaciones infecciosas. Se recomienda que los pacientes reciban antimicótico de por vida, más la profilaxis antibacteriana con o sin terapia inmunomoduladora; ésta es una recomendación Grado 1A.

Se indica la administración de trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis antibacteriana. Las opciones de antibióticos alternativos incluyen penicilinas resistentes a betalactamasa, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Se aconseja la profilaxis antimicótica con itraconazol. Se sugiere la adición de interferón gamma (IFN- γ), profilaxis antimicrobiana y antifúngica, tres veces a la semana. El diagnóstico microbiológico definitivo es esencial para dirigir la terapia. Las biopsias para identificar el patógeno exacto deben realizarse antes del tratamiento y después de que la terapia empírica ha fallado. El tratamiento de las infecciones agudas debe ser agresivo. Una vez que se han obtenido cultivos, los pacientes se tratan empíricamente contra gramnegativos, grampositivos, *Nocardia* e infecciones fúngicas hasta que se identifica el patógeno. Por lo general se requieren varias semanas de tratamiento. Los glucocorticoides orales son los fármacos más prescritos para tratar las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad granulomatosa crónica. El trasplante de células hematopoyéticas es eficaz en el alivio de complicaciones inflamatorias. El trasplante proporciona la curación definitiva de este padecimiento; sin embargo, no fue adecuado para este paciente, por su edad y estado físico. Los resultados son generalmente mejores en los pacientes más jóvenes con menos secuelas. La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad granulomatosa crónica han disminuido significativamente desde la llegada de los antimicrobianos profilácticos y la terapia inmunomoduladora. La edad media de supervivencia es indefinida en el contexto de nuevos agentes antimicrobianos, pero es al menos de 40 años y seguirá aumentando, de acuerdo con los datos reportados en la población infantil. En esta revisión se encontraron pocos casos en adultos mayores, por lo que se hace hincapié en el abordaje de esta enfermedad en esta población.

REFERENCIAS

1. López JA, Vélez GJ, Mendivil MA. Caracterización clínica y genético-molecular de un paciente con enfermedad granulomatosa crónica ligada al X. Reporte de una nueva mutación asociada al *splicing*. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(2):213-221.
2. Suarez VM, del Valle Perez LO, Abraham CM, Salgado LP, García IG, Segura MS, et al. Chronic granulomatous disease. [Spanish] *Enfermedad granulomatosa crónica*. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* 2014;30(3):280-287.
3. Álvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. Enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex* 2009;56(5):165-174.
4. 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* [Internet]. 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491600124X>.
5. Espinoza G, Butte K, Palma V, Norambuena X. Enfermedad granulomatosa crónica: tres casos clínicos con diferentes formas de presentación. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2015;86(2):112-116. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615000236>.
6. Ramírez-Vargas NG, Berrón-Ruiz LR, Berrón-Pérez R, Blancas-Galicia L. Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras. *Rev Alerg Mex* 2011;58(2):120-125.
7. Blancas-Galicia L, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ. 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. *Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2013;22:96-100.
8. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;69(S1):S32-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.013>.
9. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;27(1):89-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002>.
10. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K+ flux. *Nature* 2002; 416:291.
11. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;132(5):1156-63.e5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491300969X>.
12. Banerjee R, Anguita J, Roos D, Fikrig E. Cutting edge: infection by the agent of human granulocytic ehrlichiosis prevents the respiratory burst by down-regulating gp91phox. *J Immunol* 2000;164:3946.
13. Kang EM, Marciano BE, Deravin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: Overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;127(6):1319-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.028>.
14. De Ravin SS, Reik A, Liu P-Q, Li L, Wu X, Su L, et al. Targeted gene addition in human CD34+ hematopoietic cells for correction of X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Biotechnol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;(February):1-8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt.3513>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.