

Uso de interferón gamma en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica posterior a falla primaria de trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital público en Perú: reporte de un caso

Pedro D'angelo Ruiz Vega^{1,a}; Paola Stephanie Alegre Yataco^{1,a}; Fernando Rubén Rivera Castillo^{1,a}; Juan Carlos Aldave Becerra^{1,a}

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Servicio de Inmunología y Alergia. Lima, Perú.

^a Médico residente de inmunología y alergia.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente varón de un año y seis meses, diagnosticado con enfermedad granulomatosa crónica desde el primer mes de vida, debido a una mutación en el gen CYBB. El diagnóstico precoz fue posible por un antecedente familiar de la misma patología en un hermano mayor de 11 años y por la detección de la mutación en la madre (portadora). El paciente tiene como antecedente dos hospitalizaciones: la primera con una estancia de cinco meses, por diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, complicada con insuficiencia respiratoria, diarrea aguda infecciosa por *Pseudomonas aeruginosa* e infección por citomegalovirus; la segunda hospitalización ocurrió a los 11 meses de edad, debido a sepsis de foco gastrointestinal y respiratorio.

El paciente recibió tratamiento con profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoxazol, itraconazol y aciclovir, además de infusiones mensuales de inmunoglobulina endovenosa; no obstante, la respuesta fue escasa. En la primera hospitalización, a los cinco meses de edad, se intentó el trasplante de progenitores hematopoyéticos con su padre como donante, sin embargo, se obtuvo un quimerismo del 0 %. Desde octubre de 2024 (a los 12 meses de edad), se inició un tratamiento con interferón gamma subcutáneo, este fue el primer reporte de su uso en Perú. Actualmente, luego de seis meses de haberse iniciado el interferón gamma, el paciente no ha experimentado nuevos episodios infecciosos, y solo se reportaron tres eventos de reacciones adversas leves tras 98 dosis. Este caso demuestra la utilidad clínica y seguridad del interferón gamma en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Aquellos que, por diversos motivos, no tengan la opción de acceder al tratamiento definitivo de trasplante de médula ósea pueden usarlo junto con la profilaxis antimicrobiana de base.

Palabras clave: Interferón Tipo I; Enfermedad Granulomatosa Crónica; Trasplante de Médula Ósea (Fuente: DeCS BIREME).

Use of interferon gamma following primary graft failure after hematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease in a public hospital in Peru: a case report

ABSTRACT

We present the case of a male patient aged one year and six months, diagnosed with chronic granulomatous disease since the first month of life, due to a mutation in the CYBB gene. Early diagnosis was possible due to a family history of the same disease in an older brother aged 11 years and the detection of the mutation in the mother (carrier). The patient had a history of two hospitalizations. The first lasted five months and was due to a diagnosis of community-acquired pneumonia, complicated by respiratory failure, acute infectious diarrhea due to *Pseudomonas aeruginosa* and cytomegalovirus infection. The second hospitalization occurred at 11 months of age due to sepsis of gastrointestinal and respiratory origin.

The patient received antimicrobial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole, itraconazole and acyclovir, along with monthly intravenous immunoglobulin infusions, with limited response. During the first hospitalization, at five months of age, a hematopoietic stem cell transplant was attempted using his father as the donor; however, 0 % chimerism was achieved. Since October 2024

Correspondencia:

Pedro D'angelo Ruiz Vega
Pedroruizvega97@gmail.com

Recibido: 24/7/2024

Evaluado: 9/9/2024

Aprobado: 1/10/2024



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

(at 12 months of age), subcutaneous interferon gamma therapy was initiated—representing the first reported case of its use in Peru. Currently, six months after the initiation of interferon gamma therapy, the patient has not experienced any new infectious episodes. Only three mild adverse reactions were reported following 98 doses. This case demonstrates the clinical utility and safety of interferon gamma in individuals with chronic granulomatous disease. Patients who, for various reasons, are unable to access definitive bone marrow transplantation may receive it in combination with standard antimicrobial prophylaxis.

Keywords: Interferon Type I; Granulomatous Disease, Chronic; Bone Marrow Transplantation (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica es un tipo de error innato de la inmunidad (antes llamado inmunodeficiencia primaria) que, según la última clasificación de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) del 2022, se encuentra en la Tabla 5 (Defectos congénitos del número o función de los fagocitos), subtabla 3 (Defectos del estallido respiratorio) ⁽¹⁾. La enfermedad presenta un patrón dominante ligado al cromosoma X (asociado a mutaciones en el gen CYBB), aunque también se han descrito formas de herencia autosómica recesiva ligadas a mutaciones en los genes CYBA, CYBC1, NCF1, NCF2 y NCF4 ⁽²⁾.

La incidencia exacta de la enfermedad es incierta, sin embargo, se estima en aproximadamente uno por cada 200,000 recién nacidos vivos, según datos de cohortes estadounidenses. En la población israelí es ligeramente más frecuente, donde puede alcanzar una incidencia de uno por cada 100,00 recién nacidos vivos ⁽²⁾.

La causa de esta patología es un defecto monogénico que altera la síntesis de la estructura de la NADPH oxidasa, responsable de la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS). Dichas sustancias participan en la destrucción de patógenos por parte de macrófagos y neutrófilos en la inmunidad innata. La incapacidad de fagocitosis conlleva a la formación de granulomas como parte de un ambiente inflamatorio crónico ^(3,4). El complejo nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa está compuesto por cinco subunidades: tres de localización citosólica y dos en la membrana plasmática. En la membrana plasmática se encuentra el flavocitocromo b, compuesto por gp91^{phox} (CYBB) y p22^{phox} (CYBA) y en el citosol se localizan p47^{phox} (NCF1), p40^{phox} (NCF4), p67^{phox} (NCF2) ^(4,5). La mutación más observada se presenta en el gen CYBB, responsable de aproximadamente el 65 % de los casos ⁽³⁾. En un reporte latinoamericano de 2015, este porcentaje ascendió al 75 % ⁽⁶⁾.

El diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica, que se caracteriza típicamente por manifestaciones de infecciones recurrentes bacterianas y fúngicas a nivel pulmonar, cutáneo, hepático y linfático, causadas por especies de *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus*, *Serratia Marcescens*, *Nocardia spp.*, *Burkholderia spp.*, entre otras ⁽³⁾. Además, la enfermedad cursa con granulomas asépticos, sobre todo a nivel de piel y de vísceras huecas como el estómago, el colon, la vejiga, así como un riesgo aumentado de enfermedad inflamatoria intestinal ⁽⁷⁾. Ante la sospecha diagnóstica, se suelen realizar pruebas diagnósticas cualitativas, como el test de nitroazul de tetrazolio (NBT) ⁽⁸⁾, que es rápido y fácil de efectuar; sin embargo, es operador dependiente. También se pueden utilizar

pruebas cuantitativas, como la prueba de dihidrorodamina (DHR) ⁽⁹⁾, que se basa en la determinación cuantitativa mediante la citometría de flujo de la oxidación de dihidrorodamina a rodamina por la NADPH oxiadasa. Esta prueba ayuda igualmente a distinguir formas ligadas al cromosoma X de las autosómicas recesivas. Finalmente, el diagnóstico definitivo se realiza mediante un panel genético de detección de mutaciones en alguno de los genes descritos asociados a la enfermedad ⁽⁹⁾. El tratamiento de elección, tanto en este como en la mayoría de los errores congénitos de la inmunidad, es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento previo al trasplante es la profilaxis antimicrobiana, de elección con trimetoprim-sulfametoxazol, itraconazol e interferón gamma subcutáneo ^(10,11). El caso presentado es relevante debido a que, a pesar de recibir doble terapia profiláctica antimicrobiana, el paciente experimentó múltiples infecciones graves durante su hospitalización, además de una falla primaria de médula ósea. Sin embargo, desde el inicio de la terapia con interferón gamma, el paciente se ha mantenido, ocho meses después, sin intercurencias infecciosas de importancia.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de un año y seis meses, con antecedente prenatal de un hermano de 11 años diagnosticado con enfermedad granulomatosa crónica. Por tal razón, desde su nacimiento, se tomó una muestra de sangre que fue enviada a un laboratorio particular en el extranjero, ya que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins no se cuenta con panel genético. Aproximadamente un mes después del envío de la muestra, se recibió el resultado, el cual mostraba una mutación en el gen CYBB c.1081T>A (p.Trp361Arg). Pocos días después del diagnóstico de la enfermedad, se inició la profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoxazol a una dosis de 2,5 mg/kg/día, basada en trimetoprim. Dos meses más tarde, se añadió profilaxis antimicrobiana con itraconazol a una dosis de 5 mg/kg/día.

El paciente tuvo su primera hospitalización en el servicio de pediatría, la cual se prolongó desde los tres hasta los ocho meses de edad. Ingresó con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, complicada con insuficiencia respiratoria. La radiografía mostró un infiltrado heterogéneo bilateral de aspecto nodular múltiple difuso, con predominio en la base derecha, además de una consolidación de bordes definidos en el ápice derecho (Figura 1). Por otro lado, presentó diarrea aguda infecciosa por *Pseudomonas aeruginosa* e infección por citomegalovirus. Recibió el tratamiento descrito en la Tabla 1 y se realizaron los exámenes de laboratorio relevantes consignados en la Tabla 2. Durante su primera hospitalización,

Uso de interferón gamma en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica posterior a falla primaria de trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital público en Perú: reporte de un caso

a los cinco meses de edad, se intentó un trasplante de progenitores hematopoyéticos, con su padre como donante. Sin embargo, se obtuvo un quimerismo del 0 %, lo que indicó una falla primaria del trasplante.



Figura 1. Radiografía de tórax simple posteroanterior

La radiografía se realizó el 3 de febrero de 2023, un día después del ingreso a emergencia.

Tabla 1. Tratamiento principal utilizado en la primera hospitalización del paciente

Tratamiento principal	Dosis
Meropenem	120 mg/kg/día durante 40 días
Vancomicina	60 mg/kg/día durante 40 días
Ganciclovir	12 mg/kg EV: 2 dosis (16 días)
Valganciclovir	32 mg/kg/día durante 30 días
Colistina EV	14 mg cada 12 horas durante 16 días
Inmunoglobulina intravenosa	1gr/kg/día: 2 dosis mensuales

Tabla 2. Exámenes auxiliares relevantes de la primera hospitalización del paciente

Exámenes auxiliares	Resultados
Hemocultivo periférico 30/01/23	<i>Serratia marcescens</i>
Hemocultivo periférico 30/01/23	Estafilococo coagulasa negativo
Inmunofluorescencia indirecta viral (IFI) 02/02/23	Virus respiratorio sincitial (VSR), Parainfluenza tipo 3
Carga viral CMV 08/02/23	320 copias/ml
Hemocultivo periférico I-II 06/06/23	<i>Chryseobacterium indologenes</i>

A los 11 meses de edad, el paciente fue hospitalizado, por segunda vez, durante 20 días, en el área de Pediatría, con diagnóstico de sepsis de origen respiratorio y gastrointestinal. Se inició el tratamiento con interferón gamma-1b subcutáneo (SC), administrado tres veces por semana en la noche a una dosis de 1,5 µg/kg/dosis. Tras el alta hospitalaria, el paciente acudió durante dos meses a la clínica de día pediátrica para la administración ambulatoria de interferón gamma SC. Posteriormente, se instruyó a la madre sobre la técnica adecuada para la aplicación del medicamento en el hogar.

Actualmente, 12 meses después del inicio del tratamiento con interferón gamma-1b, tras haber recibido 120 dosis acumuladas, solo se reportaron tres eventos de reacciones adversas leves. Se presentó fiebre de 38° C, la cual apareció 30 minutos después de la administración del medicamento, y cedió con una dosis de paracetamol de 500 mg (1 tableta) en los tres episodios. El análisis de causalidad se realizó según los criterios de Karch y Lasagna. Adicionalmente, se ha evidenciado una mejoría clínica desde el inicio del tratamiento ⁽¹²⁾.

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección para este error congénito de la inmunidad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, con tasas de éxito del 95 % en donantes emparentados compatibles,

del 90 % en donantes no emparentados compatibles y del 87 % en donantes no emparentados no compatibles (con una o más incompatibilidades en el antígeno leucocitario humano [HLA]) ⁽⁴⁾. Pevio a la realización del trasplante, o en caso de que este falle, como ha sucedido en el presente caso, se debe iniciar lo antes posible la profilaxis antibacteriana y antifúngica ⁽³⁾. El trimetoprim-sulfametoxazol es el antimicrobiano de elección, usado profilácticamente en esta patología desde la década de 1990. Existen numerosos estudios que respaldan su efectividad en la disminución de la frecuencia de infecciones bacterianas severas, de un episodio cada 10 meses a uno cada 40 meses, aproximadamente. Se recomienda una dosis de 5 mg/kg/día del componente trimetoprim, dividida en dos dosis diarias. En pacientes alérgicos se puede optar por ciprofloxacino o cloxacilina ^(13,14). Asimismo, para la prevención de infecciones fúngicas severas, se aconseja el uso de itraconazol a una dosis de 5 mg/kg/día, con una dosis total de 200 mg/día. Esta terapia cuenta con el respaldo de múltiples estudios retrospectivos y un ensayo clínico en el que se demostró su superioridad frente al placebo ⁽¹⁵⁾.

El interferón gamma se utiliza como terapia inmunomoduladora desde finales de la década de 1980, ya que ha demostrado estimular el estallido respiratorio, independientemente del defecto genético, y reducir la incidencia de infecciones graves en un 67 % ⁽⁵⁾. El estallido respiratorio consiste en la producción

de especies reactivas de oxígeno, con el fin de destruir microorganismos. Este proceso implica un consumo masivo de oxígeno intracelular, motivo por el cual recibe ese nombre ⁽¹⁶⁾. En una revisión sistemática publicada en 2022, Lugo Reyes et al. compararon el uso de profilaxis antibiótica con el uso de profilaxis más interferón, y los resultados favorecieron la terapia combinada (profilaxis antibiótica más interferón gamma). El riesgo relativo (RR) de infección grave fue de 0,56, con un intervalo de confianza (IC) al 95 % de 0,35-0,90 a favor del interferón ⁽¹⁷⁾. Asimismo, se ha evidenciado que el interferón gamma mejora la eficiencia de empalme en el gen CYBB; sin embargo, en el caso presentado, el paciente no tuvo dicha mutación ⁽¹⁸⁾. La dosis recomendada en la literatura es de 1,5 µg/kg/dosis en pacientes con una superficie corporal (SC) ≤ 0,5 m², y de 50 µg/m²/dosis si la SC es > 0,5; ambas se administran tres veces por semana de manera indefinida. Hasta la fecha, no se han reportado efectos adversos letales derivados de la administración de este medicamento. Los efectos más frecuentes incluyen fiebre, cefalea, mialgias y artralgias ⁽¹⁹⁾. La efectividad clínica del interferón gamma se ha demostrado en un ensayo clínico que evidenció su superioridad frente al placebo ⁽²⁰⁾; sin embargo, un estudio prospectivo que lo comparó con la terapia profiláctica combinada de cotrimoxazol/itraconazol no encontró cambios en la tasa de infecciones graves.

Desde la publicación del primer caso de enfermedad granulomatosa crónica en 1959 ⁽²¹⁾, la tasa de mortalidad ha disminuido del 60 % a los siete años hasta un 10 % entre los 40 y 50 años, tanto en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos como en aquellos sin trasplante, siempre que estos últimos reciban una profilaxis adecuada con itraconazol, cotrimoxazol e interferón gamma ⁽⁴⁾.

Agradecimiento: Al Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por inspirarnos a crecer y mejorar como profesionales.

Contribución de autoría: PDRV cooperó con la conceptualización del estudio. Asimismo, PDRV, PSAY, FRRC y JCAB participaron en la investigación, la metodología, la gestión de recursos y la redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022;42(7):1473-1507. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
2. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018;7(S1):S2-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy008>

3. Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF-A, Arozarena-Fundora R, Gopaul D, Soodeen S, Asin-Milan O, et al. Chronic granulomatous disease (CGD): commonly associated pathogens, diagnosis and treatment. *Microorganisms* [Internet]. 2023;11(9):2233. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092233>
4. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(2):101-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08800-x>
5. López-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Enfermedad granulomatosa crónica. Actualización y revisión. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2019;66(2):232-45. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v66i2.577>
6. De Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PVS, 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* [Internet]. 2015;62(12):2101-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.25674>
7. Tambucci R, Angelino G, De Angelis P, Torroni F, Caldaro T, Balassone V, et al. Anastomotic strictures after esophageal atresia repair: incidence, investigations, and management, including treatment of refractory and recurrent strictures. *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5:120. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00120>
8. Baehner RL, Nathan DG. Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1968;278(18):971-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM196805022781801>
9. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;175(2):139-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.12202>
10. Yonkof JR, Gupta A, Fu P, Garabedián E, Dalal J. Role of allogeneic hematopoietic stem cell transplant for chronic granulomatous disease (CGD): a Report of the United States Immunodeficiency Network. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2019;39:448-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00635-2>
11. Errante PR, Frazão JB, Condino-Neto A. The use of interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* [Internet]. 2008;3(3):225-30. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/157489108786242378>
12. Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, severity, preventability and predictability assessments scales for adverse drug reactions: A Review. *Cureus* [Internet]. 2024;16(5):e59975. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.59975>
13. Weening RS, Kabel P, Pijman P, Roos D. Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* [Internet]. 1983;103(1):127-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(83\)80798-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(83)80798-7)
14. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 1983;99(5):657-74. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-5-657>
15. Gallin JI, 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* [Internet]. 2003;348(24):2416-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021931>
16. Thomas DC. The phagocyte respiratory burst: historical perspectives and recent advances. *Immunol Lett* [Internet]. 2017;192:88-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.08.016>
17. Lugo Reyes SO, González Garay A, González Bobadilla NY, Rivera Lizárraga DA, Madrigal Paz AC, Medina-Torres EA, et al. Efficacy and safety of interferon-gamma in chronic granulomatous disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023;43(3):578-584. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875022-01391-6>
18. Staudacher O, von Bernuth H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2024;12:1384550. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1384550>

Uso de interferón gamma en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica posterior a falla primaria de trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital público en Perú: reporte de un caso

19. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;39(5):692-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/422993>
20. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;324(8):509-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199102213240801>
21. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child* [Internet]. 1959;97(4):387-408.