

Manifestaciones digestivas inflamatorias en enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad

María Daniela Neder,¹ Mónica Contreras,¹ Gabriela Wede,¹ Mariela Antoniska,¹ Laura Pérez,² Adrea Bosaleh,³ Matias Oleastro,² Liliana Sasson¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Hepatología.

² Servicio de Inmunología y Reumatología.

³ Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Nacional de Pediatría SAMIC, Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(2):126-131

Recibido: 31/05/2018 / Aceptado: 13/07/2018 / Publicado online: 17/06/2019

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que afecta la función de los fagocitos y predispone a desarrollar infecciones bacterianas o micóticas recurrentes y manifestaciones inflamatorias. El compromiso digestivo es habitual y puede ser la primera manifestación clínica. **Objetivos.** Describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC observados en un hospital pediátrico de alta complejidad. **Material y métodos.** Desde 1987 hasta

2015 se diagnosticó a 65 pacientes con EGC, se realizó un estudio retrospectivo en el que se recolectaron datos de las historias clínicas, partes endoscópicas e informes histológicos, estos últimos revisados por un patólogo experto. **Resultados.** Se observó compromiso digestivo en 17 pacientes (25,7%). La diarrea crónica fue el síntoma más frecuente. El 25% debutó con enfermedad perianal al inicio y 41% la presentó durante la evolución de la enfermedad. El hallazgo endoscópico más frecuente fue la presencia de úlceras aftoides en colon (39%). El diagnóstico histológico fue de colitis crónica con presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia en el 56%. No hubo mortalidad asociada al compromiso digestivo. **Conclusión.** El compromiso gastrointestinal inflamatorio es habitual en la EGC. La enfermedad perianal y el compromiso colónico son las manifestaciones digestivas más frecuentes. La evaluación endoscópica con toma de biopsias múltiples, aún en ausencia de lesiones macroscópicas, cumple un rol importante en el diagnóstico del compromiso gastrointestinal de la EGC dado que pacientes con enfermedad perianal pueden presentar compromiso de otros sectores del tubo digestivo.

Correspondencia: María Daniela Neder
Combate de los Pozos 1881 (C.P.: 1245AAM). Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 54 11 41226000 interno 6229
Correo electrónico: nederdaniela@gmail.com

Palabras claves. Enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad perianal.

Chronic Granulomatous Disease and Gastrointestinal Involvement in Children Experience at a Tertiary Children's Hospital

Summary

Chronic Granulomatous Disease (CGD) is a rare primary immunodeficiency in which phagocytes are unable to do their function and predisposes patients to recurrent infection and inflammatory complications. The gastrointestinal involvement is a common feature in CGD and may be present at the beginning of the disease. Objectives. To describe gastrointestinal symptoms, endoscopic and histopathology features in patients with CGD treated at a tertiary pediatric hospital. Material and methods. From 1987 to 2015, 65 patients were diagnosed with CGD, it was conducted a retrospective study and health records, endoscopic reports and histopathology reports, this last ones reviewed by an expert pathologist. Results. Gastrointestinal involvement was found in 17 patients (25,7%). Chronic diarrhea was the main symptom. The most common endoscopic finding was the aphthoid ulcers in the colon (39%). Perianal disease was found in 25% of patients at the beginning of the disease and 41% presented it during the evolution of the disease. Histopathological diagnosis was chronic colitis with pigmented macrophages in the 56% of the patients. There was no mortality associated with digestive commitment. Conclusion. The inflammatory gastrointestinal involvement is a common feature in CGD. Perianal abscesses with fistulizing disease and colonic involvement are the most frequent gastrointestinal manifestations. The endoscopic evaluation with multiple biopsies, even without evident lesions is important to arrive at correct diagnosis of gastrointestinal commitment in CGD since in patients with perianal disease other gastrointestinal site can be affected.

Key words. *Chronic granulomatous disease, inflammatory bowel diseases, colitis, perianal disease.*

Abreviaturas

EGC: enfermedad granulomatosa crónica.

NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa.

RIOs: radicales intermediarios de oxígeno.

LASID: Sociedad Latinoamericana de Inmunología.

NBT: prueba de nitro blue tetrazolio.

DHR: prueba de dihidrorodamina.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria, específicamente un defecto en la capacidad microbicida de los fagocitos. Su incidencia es estimada en alrededor de 1 en 200.000 nacimientos. La enfermedad se genera por mutaciones en alguno de los genes que codifican para las diferentes proteínas del complejo enzimático denominado nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (*NADPH oxidasa*). La forma de herencia puede ser ligada al cromosoma X, en la mayoría de los pacientes, o autosómica recesiva.¹⁻³ La *NADPH oxidasa* produce radicales intermediarios de oxígeno (RIOs) en los fagocitos activados ("mediante el estallido respiratorio"). Estos RIOs tienen capacidad microbicida generando la eliminación de patógenos fagocitados. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los cinco años de edad.^{1,4} Las principales manifestaciones clínicas son infecciosas, como la linfadenitis, neumonías, osteomielitis y sepsis, y/o inflamatorias.⁵

Las manifestaciones gastrointestinales suelen presentarse antes de los cinco años de edad y pueden ser la manifestación inicial. El compromiso puede ser infeccioso o inflamatorio, afectando cualquier sitio del tubo digestivo. La presencia de granulomas que comprometen en profundidad la mucosa y la submucosa puede encontrarse en el tracto gastrointestinal superior e inferior. Se presenta como una obstrucción del tracto de salida gástrico, suboclusión intestinal, dolor abdominal crónico, diarrea crónica secundaria a colitis granulomatosa, fisuras y fistulas perianales, y también pueden observarse, con menor frecuencia, trastornos motores esofágicos.^{2,4}

La videoendoscopia cumple un rol importante en la evaluación diagnóstica de aquellos pacientes con EGC y manifestaciones digestivas. Es fundamental para realizar diagnósticos diferenciales, evaluar la extensión y el grado de compromiso. Khangura y col. realizaron 211 endoscopías en 78 pacientes con EGC, y observaron que la afectación del tracto gastrointestinal superior era similar en frecuencia que el inferior. El compromiso gástrico incluyó lesiones como un patrón fino de la mucosa de encaje, islotes de mucosa descolorida con palidez y eritema y erosiones irregulares. Las úlceras gástricas eran superficiales con forma de hendidura. En cuanto al compromiso duodenal vieron que varía desde eritema y atrofia vellositaria hasta erosiones y úlceras. En la afectación colónica observaron que la severidad disminuía desde el ano hacia el ciego, el compromiso habitualmente era parcheado con lesiones tipo eritema, con pérdida de patrón vascular hasta úlceras de diferentes características, al igual que lo reportado por otras series.⁶

Los hallazgos histológicos son muy similares a la enfermedad de Crohn. Se puede observar tanto inflamación aguda como crónica, generalmente transmural. Los granulomas se encuentran aproximadamente en el 50% de los pacientes y suelen ser alargados, mal definidos y pueden observarse, además, macrófagos pigmentados en la lámina propia.⁵ Son tan similares las características endoscópicas e histobiológicas a la enfermedad de Crohn que Brooke E. Rosenbaum y col reportaron que en la EGC hay un aumento de los linfocitos CD68 en las biopsias evaluadas, lo cual orientaría a su diferenciación.⁷

El tratamiento de las manifestaciones digestivas inflamatorias se basa en la corticoterapia. En algunos casos es necesario iniciar tratamiento con mesalazina y/o inmunomoduladores.^{2, 5} Los antiTNF no estarían dentro de la línea terapéutica debido al aumento del riesgo de infecciones.^{1, 8}

La cirugía tiene algún rol en aquellos pacientes con colitis severa que no responden al tratamiento, en enfermedad perianal y en aquellos pacientes que presentaron estenosis en algún tramo del tubo digestivo.⁹

En los últimos años, el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras alogénico abrió una alternativa curativa para los pacientes con esta inmunodeficiencia permitiendo curar o mejorar su condición inflamatoria.⁸

La Sociedad Latinoamericana de Inmunología (LASID) publicó los datos de un registro de pacientes incluidos entre 2012 y 2014. Se reportaron datos clínicos, demográficos y genéticos.⁹ La información sobre el compromiso digestivo en nuestra población es limitada por lo que nos propusimos realizar este estudio cuyo objetivo fue describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC seguidos en el Hospital Nacional de Pediatría SAMIC, Juan P. Garrahan.

Objetivos

Describir los síntomas digestivos y las características endoscópicas e histológicas en pacientes con EGC seguidos en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se obtuvieron datos de las historias clínicas de 66 pacientes con diagnóstico de EGC entre 1987 y 2015. El 17 (25,7%) cumplieron con los criterios de inclusión. El 97,7% de los pacientes eran de género masculino. El diagnóstico

de EGC se basó en las siguientes pruebas: inicialmente prueba de NBT (prueba de nitro blue tetrazolio) y luego prueba de DHR (prueba de dihidrorodamina). En la mayoría de los casos se confirmaron mutaciones deletéreas mediante secuenciación genómica en alguno de los genes involucrados en la NADPH oxidasa. Se seleccionó a aquellos pacientes que presentaron síntomas digestivos, habiéndose descartado previamente un cuadro infeccioso. Se recolectaron los datos clínicos, los endoscópicos y los histológicos.

Se definió el compromiso gastrointestinal según la presencia de los siguientes síntomas: dolor abdominal persistente sin otra causa que lo determine, diarrea crónica con o sin sangre con estudios infectológicos en materia fecal negativos, oclusión intestinal y lesiones perianales como abscesos y fístulas. No se incluyeron en este análisis aquellos pacientes con compromiso hepático.

Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en una planilla de Excel. En el análisis estadístico, para las variables continuas se aplicaron medidas de resumen y dispersión según su distribución. Las variables categóricas se resumieron como proporciones o porcentajes. Los datos fueron analizados con el Software R Studio. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período de estudio, 17 (25,7%) de los pacientes con EGC cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de la edad al momento del diagnóstico de EGC fue de 15 meses (rango: 8-96) y la mediana de edad al momento de la primera manifestación digestiva fue de 24 meses (rango: 1,6-244). En 6 de los 17 pacientes, el síntoma digestivo precedió al diagnóstico de EGC. Dentro de las manifestaciones digestivas iniciales, la diarrea crónica fue el síntoma más frecuente, afectando a 10 pacientes (58%), de los cuales 4 presentaron sangrado en sus deposiciones. Otras manifestaciones digestivas iniciales fueron la enfermedad perianal con abscesos y fístulas (4 pacientes), dolor abdominal (1 paciente) y un cuadro suboclusivo (1 paciente). Uno de los pacientes presentó a los 3 meses de edad un cuadro de abdomen agudo quirúrgico con diagnóstico postoperatorio de divertículo de Meckel perforado y anatomía patológica compatible con enteritis granulomatosa. Posterior a esto, inició un cuadro de gastroenteritis severa que requirió internación y evolucionó luego con enfermedad perianal.

Durante la evolución de la EGC 13 pacientes presentaron otras manifestaciones digestivas diferentes de las iniciales, siendo la enfermedad perianal recurrente la más frecuente.⁸

En 12 de los 17 pacientes se realizó la evaluación endoscópica al momento de presentar la primera manifestación digestiva (4/12 previo al diagnóstico de EGC). Dicha evaluación consistió en una videoendoscopia alta y una videocolonoscopía con biopsias tanto en los casos de diarrea crónica con/sin sangre como en enfermedad perianal. En cuanto a los informes endoscópicos, el colon fue el segmento comprometido con mayor frecuencia, observándose úlceras aftoideas (4 pacientes), hiperplasia nodular linfoidea (4 pacientes) y pérdida de patrón vascular en 1 paciente. En las endoscopías digestivas altas, 2 de los pacientes presentaron imágenes en duodeno compatibles con enteropatía, 2 evidenciaron erosiones en estómago y en 2 pacientes la evaluación endoscópica alta y baja fue normal.

Los hallazgos histológicos en el tubo digestivo superior correspondieron a atrofia vellositaria en 2 de los pacientes. En estos se descartó enfermedad celíaca a través del dosaje de anticuerpos en sangre: antitrasglutaminasa IgA, EMA-IgG y anti gliadina-IgA. Todos tuvieron dos de los anticuerpos negativos. El hallazgo histológico más frecuente en el tubo digestivo inferior fue la colitis crónica activa asociada a la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia (7 pacientes) y en 3 de ellos, la presencia de granulomas. El compromiso histológico en colon estuvo presente en 2 pacientes con endoscopia digestiva normal.

Con respecto al tratamiento, 5 de los pacientes que presentaron diarrea crónica con biopsias compatibles con colitis crónica o enteropatía fueron interpretados como una enfermedad inflamatoria intestinal *like*. Cuatro pacientes recibieron inicialmente mesalazina asociada a corticoides sistémicos con buena respuesta clínica. La duración del tratamiento esteroideo fue de 1-3 meses según el caso, y el tiempo de duración del tratamiento con mesalazina fue más prolongado. Ninguno requirió inmunomodulación. En cuanto al compromiso perianal (abscesos y fistulas), el tratamiento instaurado fue antibióticoterapia sistémica en cada episodio, con buena respuesta clínica. Solo a dos de los pacientes se les realizó una intervención quirúrgica para drenaje de un absceso.

Hasta el momento de finalización de este estudio, ningún paciente fue sometido a trasplante de células hematopoyéticas y no se observó mortalidad por compromiso digestivo.

Discusión

La EGC es una enfermedad hereditaria. En la mayoría de los pacientes la herencia es ligada al X. Su prevalencia se estima en 1/200.000.⁹ En Latinoamérica, específicamente en la Argentina, no contamos con datos de prevalencia. En el registro de LASID se incluyó a 71 pacientes con diagnóstico genético de EGC; la Argentina y Brasil son los países que aportaron mayor porcentaje de pacientes (36% y 39%, respectivamente).⁹ La EGC es una inmunodeficiencia primaria que afecta la función microbicida de los fagocitos, predisponiendo a padecer infecciones, habitualmente severas, bacterianas y fúngicas; y una respuesta inflamatoria alterada con formación de granulomas. El compromiso infeccioso habitualmente afecta el aparato respiratorio, los ganglios linfáticos, el hígado, el sistema óseo y la piel, mientras que el compromiso inflamatorio con la presencia de granulomas generalmente afecta el tracto genitourinario y gastrointestinal.^{1,7-9}

El compromiso gastrointestinal en la EGC ocurre en el 30 al 80% de los pacientes durante la evolución de su enfermedad, según lo publicado en distintas series.^{1,2,7} En nuestro estudio reportamos el compromiso digestivo de 17 (25,7%) pacientes con EGC, siendo un porcentaje menor a lo reportado por otros autores.

La mediana de la edad de aparición del primer síntoma digestivo fue de 2 años, a diferencia de lo publicado por Marciano B. y col. que reportaron en su trabajo una mediana de 5 años.²

Dentro de las presentaciones clínicas están descriptas la presencia de aftas orales, trastornos motores esofágicos, la obstrucción del tracto de salida gástrico, gastritis granulomatosa, obstrucción del intestino delgado, colitis, y enfermedad perianal.^{4,6,7} El National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Maryland EE.UU., reportó que de un total de 140 pacientes con EGC, el 32% presentó compromiso digestivo, principalmente los ligados al cromosoma X, y el hallazgo más frecuente fue el dolor abdominal.² Magnani y col. reportaron que 68 de 98 pacientes presentaron compromiso gastrointestinal; los síntomas más frecuentes fueron la diarrea crónica no infecciosa, las aftas orales, las fisuras anales y el dolor abdominal.¹¹ Se vio que estos pacientes presentan alta prevalencia de enfermedad perianal y que los abscesos rectales en niños pueden ser la primera manifestación de EGC.⁴ Marks y col. reportaron que de un total de 25 pacientes con EGC, el 56% presentó síntomas gastrointestinales, y en el 46% de estos se documentó inflamación no asociada a infección; todos

presentaron compromiso perianal.¹² En el reporte de LASID, el 41,9% de los pacientes presentó diarrea crónica.⁹ En nuestra casuística, se observó que la manifestación clínica más frecuente fue la diarrea crónica seguida por la enfermedad perianal, pudiendo esta última presentarse al inicio o durante la evolución de la misma, lo que determina un compromiso perianal en el 65% de los pacientes. En el 37,5% de los pacientes de nuestro grupo, el síntoma digestivo precedió al diagnóstico de EGC; este número fue superior a lo reportado por Marciano y col. en su estudio (5%).²

Entre los hallazgos endoscópicos, la colitis “granulomatosa” parecería ser la manifestación inflamatoria más frecuente en estos pacientes, sobre todo en la EGC ligada al X. Alrededor del 40% de los pacientes presenta alguna forma de enfermedad inflamatoria intestinal durante la evolución de su enfermedad.¹⁰ En nuestro grupo, al igual que lo reportado previamente, el compromiso colónico fue lo más frecuente. Se encontraron úlceras aftoides e hiperplasia nodular linfoide. Un reporte reciente describe en la endoscopia el “signo de leopardo”, caracterizado por la presencia de puntos parduscos a través de una mucosa edematosa amarillenta, que podría ser específico de colitis granulomatosa; dicho signo no se observó en nuestro grupo de estudio.¹³

Se sabe que los hallazgos histopatológicos son muy similares en la EGC y la enfermedad de Crohn, siendo en ocasiones difícil el diagnóstico diferencial, ya que ambas presentan granulomas no caseificantes y que afectan en profundidad la mucosa y submucosa. En la EGC, no así en la enfermedad de Crohn, es habitual la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia como así también células epiteloideas y cristales de eosinófilos.^{2, 14, 15} Meghna Alimchandani y col.¹⁴ publicaron en una serie de 87 pacientes que el 95% presentó cambios histopatológicos en las biopsias endoscópicas, aun aquellos cuyas endoscopías fueron normales. En su casuística el compromiso colónico fue el más frecuente. La presencia de microgranulomas que variaban desde poco diferenciados a muy diferenciados afectando en profundidad tanto la mucosa como la submucosa y la presencia de macrófagos pigmentados fueron un hallazgo frecuente (61% y 74%, respectivamente). Esto coincide con nuestros resultados donde el colon fue el sector comprometido en la mayoría de los pacientes y la presencia de macrófagos pigmentados se observó en el 56% de las biopsias. La presencia de granulomas, si bien constituyen una característica de la EGC, no fue un hallazgo habitual en nuestro estudio ya que solo se encontraron en 19% de los pacientes, a diferencia de lo reportado por Meghna Alimchandani.¹⁴

Si bien el tratamiento de los pacientes con EGC y compromiso gastrointestinal no está definido, se reportó que el uso de corticoides asociado a antiinflamatorios locales como mesalazina es útil.^{2, 4, 7, 10} Está descripto también el uso de corticoides en pacientes con cuadros suboclusivos con buena respuesta clínica.^{16, 17} Dado que algunos pacientes recaen al suspender los corticoides, algunos grupos los mantienen en bajas dosis por períodos prolongados.² Se ha reportado en la colitis granulomatosa y en la enfermedad perianal el tratamiento con inmunomoduladores como azatioprina y ciclosporina por períodos cortos, a pesar de aumentar el riesgo de infecciones.¹⁸

En nuestro grupo, la mayoría de los pacientes que presentaron colitis crónica activa recibieron tratamiento con mesalazina y algunos requirieron corticoides por períodos cortos. Los pacientes con enfermedad perianal tuvieron buena respuesta con tratamiento antibiótico tanto en el primer episodio como en las recurrencias, excepto dos pacientes que requirieron intervención quirúrgica para drenaje de un absceso.

Hasta el momento de finalización de este estudio, ningún paciente recibió trasplante de células hematopoyéticas.

Si bien el compromiso digestivo ocasiona cierto grado de morbilidad con requerimiento de tratamiento prolongado e internaciones, no se registró mortalidad por causa digestiva en nuestra serie, coincidiendo con otros reportes.²

Conclusión

El compromiso gastrointestinal inflamatorio en la EGC es frecuente en nuestro medio. El compromiso colónico y la enfermedad perianal con abscesos y fistulas son las manifestaciones digestivas encontradas con mayor frecuencia. La evaluación endoscópica tanto del tracto digestivo superior como del inferior cumple un rol importante ya que en pacientes con enfermedad perianal como única manifestación puede coexistir compromiso de otros sectores del tubo digestivo. La toma de biopsias siempre se debe realizar durante la evaluación endoscópica ya que se observó que aún con mucosa macroscópicamente sana puede haber compromiso histológico.

Es importante destacar la presencia de macrófagos pigmentados en la lámina propia que, sumado a la clínica señalada, debe sugerir el diagnóstico de EGC dentro de las enfermedades granulomatosas de la infancia.

Serían necesarios estudios prospectivos que permitan evaluar la evolución a largo plazo del compromiso gastrointestinal en este grupo y la respuesta a los diferentes tratamientos instaurados.

Conflictos de interés. Los autores no presentan conflictos de intereses.

Sostén financiero. No se recibió financiamiento para este trabajo.

Referencias

- Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 17.
- Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Gastrointestinal Involvement in Chronic Granulomatous Disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462.
- Schäppi MG, Jaquet V, Belli DC, Krause KH. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 255-271.
- Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis* 2006; 8: 637-644.
- Liu S, Russo PA, Baldassano RN, Sullivan KE. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1213-1237.
- Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezado M, Zhao X, Marciano B, Simpson J, Zerbe C, Uzel G, Yao MD, DeRavin SS, Hadigan C, Kuhns DB, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Heller T. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 395-402.
- Rosenbaum BE, Shenoy R, Vuppula S, Thomas K, Moy L, Kaul A. Colitis as the Sole initial presentation of chronic granulomatous disease: histopathologic clues to diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1229-1231.
- Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. 2012 Aug 9. Actualizado el 11 de febrero de 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99496/>
- Álvarez-Downing MM, Kamal N, Inchauste SM, Khangura SK, Malech HL, Holland SM, Hughes MS, Heller T, Sherry RM. The roll of surgery in the management of patients with refractory chronic granulomatous disease colitis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 609-614.
- Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 2101-2107.
- Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech B. A Comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1082-1088.
- Magnani A, Brosselin P, Beauté J, de Vergnes N, Mouy R, Debré M, Suarez F, Hermine O, Lortholary O, Blanche S, Fischer A, Mahlaoui N. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 655-662.
- Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2009; 104: 117-124.
- Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M. Leopard skin like colonic mucosa: a novel endoscopic finding of Chronic Granulomatous Disease associated colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 56-59.
- Alimchandani M, Lai JP, Aung PP, Khangura S, Kama N, Gallin JI, Holland SM, Malech HL, Heller T, Miettinen M, Quezado MM. Gastrointestinal Histopathology in Chronic Granulomatous Disease – a Study of 87 Patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1365-1372.
- Chin TW, Stiehm ER, Falloon J, Gallin JI. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1987; 111: 349-352.
- Born M, Willinek WA, Hassan C. Gastric outlet obstruction in chronic granulomatous disease. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 511-516.
- Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E. Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *JPGN* 2010; 51: 690-697.
- Rosh JR, Tang HB, Mayer L, Groisman G, Abraham SK, Prince A. Treatment of intractable gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease with cyclosporine. *J Pediatr* 1995; 126: 143-145.