

ESTUDIOS BIOLOGICOS EN UN CASO DE ANOMALIA DE PELGER-HUET Y OTRO DE ENFERMEDAD DE CHEDIAK-HIGASHI¹

DR. MARIO SALAZAR-MALLÉN,^{2, 3} Q.B.P. DAVID MITRANI-LEVY³
Y Q.B.P. MA. EUGENIA AMEZCUA³

NO RECORDAMOS que las anomalías leucocitarias hereditarias de las que ahora hablaremos, hayan sido motivo de trabajos presentados en ésta Academia. Probablemente la razón está en que se trata de casos raros, y que en la mayoría de los ejemplos tienen un interés patológico muy circunscrito o muy reducida importancia clínica.

Nos ha tocado recientemente, sin embargo, conocer dos sujetos, uno con anomalía de Pelger-Huët y otro con enfermedad de Chédiak-Higashi cuya descripción justificamos por su interés biológico, ya que se trata de rasgos transmitidos mendelianamente y mediante factores autosómicos dominantes para la primera y recesivos para la segunda; porque permaneciendo desconocido el mecanismo íntimo, al nivel molecular como ahora se dice, de su sintomatología, constituyen interesantes modelos para estudio y, en fin, en virtud de que si no se les sabe identificar

su hallazgo puede dar lugar a serios errores de diagnóstico y de pronóstico.

La anomalía de Pelger-Huët se conoce desde las publicaciones de éstos investigadores en 1928 y en 1931 y es una malformación leucocitaria relativamente frecuente en Berlín (del orden del $1 \times 1\,000$) y más rara en los Estados Unidos (del orden de $1 \times 6\,000$)¹ se le ha descubierto tanto en los europeos, como en los asiáticos y los negros y también existe en otros mamíferos como la rata y el conejo,² por lo cual es de presumirse su existencia universal. Entre nosotros, Ruiz Reyes³ describió una familia de Puebla portadora de este rasgo, sin hablar de las características raciales de sus componentes.

En los heterozigotes el Pelger-Huët se manifiesta por existir en la sangre una porción mayor del 65% de granulocitos neutrófilos uni o bilobulados¹ cuya cromatina está toscamente condensada.

Se trata de células maduras, cuya fosfatasa alcalina, poder fagocítico y vitalidad son normales⁴ y que aunque muestran con normalidad y al decir de Davidson⁵ la cromatina sexual, tiene

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 11 de junio de 1969.

² Académico titular.

³ Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

pocas clavas de las que caracterizan en la sangre al sexo femenino. Desde el punto de vista clínico los portadores llevan silenciosamente su anomalía, la que patológicamente hablando es benigna.

Haverkamp y col.⁶ describieron el caso de un producto homocigote, resultado de la unión de dos portadores primos hermanos y en la que sin existir otras anomalías significativas, del 94 al 97% de los núcleos de los granulocitos neutrófilos eran redondos o apenas escotados. Contrasta la benignidad de este caso con la gravedad del cuadro en los conejos homocigotes, que tienen múltiples defectos del esqueleto y que generalmente mueren "in útero"; pero no deja de tener interés el hecho de que en la familia descrita se verificaron

antecedentes de dos abortos y de tres hermanos muertos en la infancia.

Nachtsheim² ha calculado la frecuencia del mutante en $1 \times 10\,000$ y Skendzel y Hoffman⁴ han referido un caso de estos.

El sujeto que vamos a describir es una mujer de raza caucásica, de 60 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia y en la que se descubrió la anomalía cuando tenía 24 años, al hacerse en un examen de rutina la fórmula leucocitaria. A la vista de la abundancia de formas granulocíticas con apariencia juvenil se diagnosticó leucemia, pero éste dictamen tuvo que rechazarse en virtud de la ausencia de otros estigmas hematológicos, tomando en cuenta el magnífico estado general y una vez que se tuvo

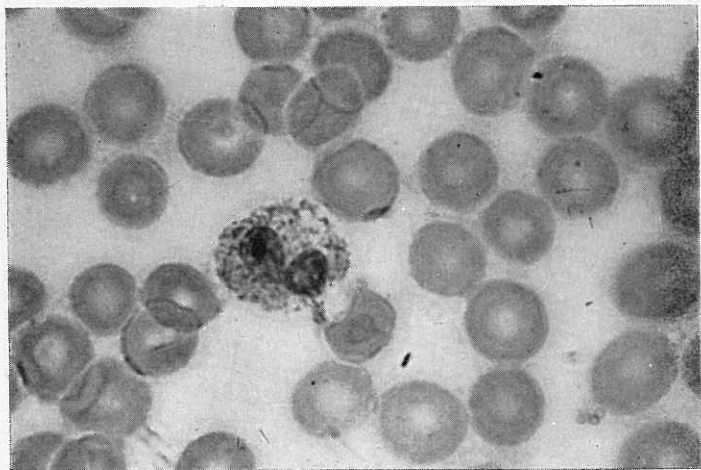


FIG. 1. Neutrófilo bilobulado característico de la anomalía de Pelger-Huët.

acceso a la literatura médica pertinente.

Han transcurrido 36 años desde que tuvo lugar el hallazgo del que hablamos y a lo largo de este tiempo la interesada ha disfrutado de una magnífica salud. Ignora el comportamiento hemático de sus padres y no tuvo hijos.

Los exámenes de laboratorio que en este caso realizamos mostraron una cifra de leucocitos normales, con fórmula leucocitaria normal también, pero con 26.5 neutrófilos en banda y 38 bilobulados (Fig. 1).

La búsqueda de las clavaz características del sexo femenino, mostró sólo 4 de éstas en 500 células y los apéndices se vieron atípicos, más pequeños que lo habitual. Paralelamente, y ello resultó una novedad para nosotros, sólo el 8% de las células del epitelio bucal

mostró heterocromatina (normalmente vemos más del 20% con este corpúsculo).

Los valores para las hidrolasas leucocitarias resultaron ligeramente disminuidos: para un millón de células encontramos 9.6 U de catepsina (promedio normal 13.9 U); 2.1 U de fosfatasa ácida (promedio normal 4.15 U) y 143.8 U de beta glucuronidasa (promedio normal 160.5 U).

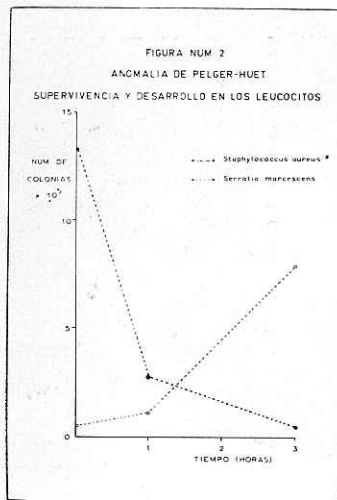
La transformación "blastóide" de los linfocitos bajo la influencia de la fitohemaglutinina resultó normal (48%), y así también el cariotipo.

El índice fagocitario leído a los 30' y para *Serratia marcescens* fue de 9.8 y para *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo fue de 8.8. Lo interesante, sin embargo, fue el comportamiento normal del poder bactericida de los leucocitos medido de acuerdo con Miller y Buckler contrastando con el caso de Enfermedad de Chediak-Higashi, del que hablaremos a continuación (Fig. 2).

La enfermedad de Chediak-Higashi, fue descrita por Berguez Cesar en 1943,⁷ pero la literatura ha consagrado los nombres de los investigadores que insistieron en definirla (Chediak en 1952 e Higashi en 1954).

Es un padecimiento raro, ya que en 10 años sólo se reportaron 32 casos⁸ pero se le ha verificado tanto en Cuba como en Japón, y en Europa como en América. Entendemos que el que motiva el presente trabajo es el primero que se describe entre nosotros.

Se trata de un padecimiento recesivo y autosómico en el que los heterocigotos o portadores son clínicamente sa-



nos, pero sus leucocitos son anormales, ya que los mononucleares son portadores de inclusiones (Fig. 3-5), sus granulocitos pueden mostrar anomalías de tamaño en los gránulos y, en fin, porque comparten con los homocigotes ciertas anomalías en sus lípidos.⁸

En los homocigotes la sintomatología se hace evidente desde los primeros días o semanas de la vida como una discromía: cabello pálido acerado, albinismo o hiperpigmentación plomiza con placas hipocrómicas.

Hay fotofobia, nistagmus y albinismo retiniano y, terminalmente adeno-patías generalizadas, púrpura con trombocitopenia, hepato y esplenomegalia o cuadro hemático de leucemia.⁹

Lo característico de estos enfermos está en el gigantismo de las grana-

ciones de los leucocitos, fenómeno que hizo a Sato¹⁰ describirla como un "gigantismo congénito de los gránulos de peroxidasa" y a White consignarla como una enfermedad de los lisosomas.

Page y cols.¹² examinaron el comportamiento funcional de los leucocitos en dos enfermos y encontraron normales sus respuestas a la inflamación, movilidad, poder fagocitario y respuesta humoral frente a los antígenos microbianos y virales.

Los pacientes parecen sufrir una anomalía en el metabolismo del triptofano, pues no muestran 5-hidroxitriptamina en la sangre;¹² sus triglicéridos del suero están aumentados y el metabolismo de la esfingomielina está acelerado.^{8, 9} Su cariotipo es normal.

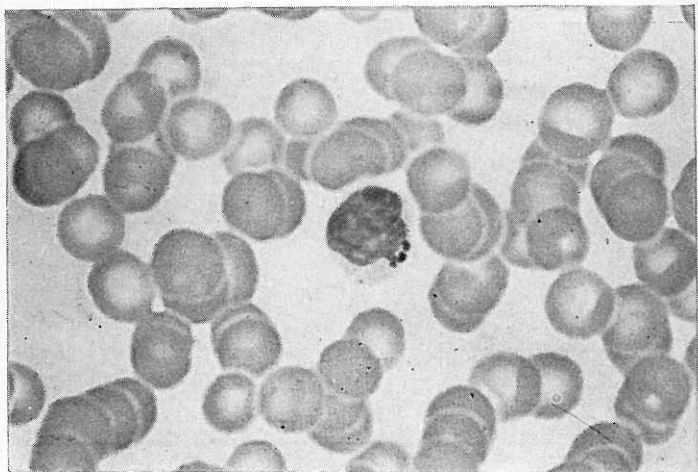


FIG. 3-5. Inclusiones en un mononuclear de heterocigote del síndrome de Chediak-Higashi.

En contraste con la anomalía de Pelger-Huët, la enfermedad de Chediak-Higashi afecta el estado general y predispone al linfoma. La mayor parte de los enfermos son víctimas de infecciones mortales antes de la primera década, pero hay casos de sobrevida hasta los 18 años.⁸

Las autopsias señalan una infiltración histiocitaria generalizada con encefalomiелitis.^{8, 13}

La paciente de la que ahora hablaremos es hija única de matrimonio sin parentesco, mestiza y de 7 años de edad. Al decir de la madre, la pigmentación anormal se notó desde los dos y medio meses de edad y a partir del año y medio la enferma mostró propensión a las infecciones, sufriendo repetidamente de las vías respiratorias y del tubo digestivo.

La consulta se hizo al Dr. Luis Gómez Orozco, por caries múltiples y gingivitis, pero la sola observación de la piel y el color del cabello hicieron sospechar el diagnóstico.

La exploración física confirmó los datos de cabello gris acerado, tendencia a la hiperchromia generalizada con placas hipocrómicas aisladas y bien limitadas y fotofobia, con nistagmus (no exploramos el fondo del ojo). No encontramos visceromegalia y sí observamos la hiperhidrosis y la gran excitabilidad, propia de estos enfermos (en el caso de Donohue y Bain se diagnosticó al principio disautonomía familiar).

Los exámenes de laboratorio mostraron una cifra leucocitaria normal con 54% de granulocitos neutrófilos, 1% de eosinófilos, 40% de linfocitos y 5%

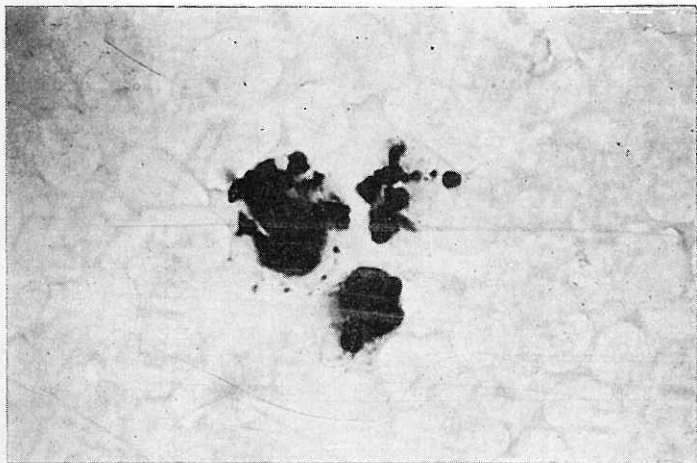


FIG. 4. Gránulos gigantes peroxidasa positiva en el síndrome de Chediak-Higashi.

de monocitos. En los granulocitos y sin ninguna dificultad se descubrieron las granulaciones gigantes y peroxidasa positivas (Fig. 4) y en muchos de los linfocitos se vieron las inclusiones rojas ya descritas por otros autores (Fig. 3-5).

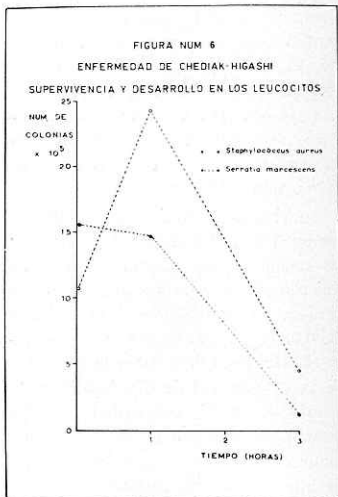
El número de clavos de los polinucleares, típicas en este caso, alcanzó el valor de 6 por 500 y los cuerpos de Barr se vieron en el 30% de las células del epitelio bucal.

Las hidrolasas leucocitarias dieron un valor muy elevado para la catepsina: 48.4 U y normales para la fosfatasa ácida (3.5 U) y la beta glucuronidasa (167 U), todos valores para un millón de células.

La transformación "blastode" con fitohemaglutinina fue baja, de 26%, puntualizando una situación inversa a la que se conoce para los linfocitos de los sujetos con leucemia linfóide aguda y emparentando ésta situación con la de la leucemia linfóide crónica,¹⁴ hallazgo que pudiera tener interés pronóstico. El cariotipo fue normal.

El índice fagocitario a los 30' fue de 18.4 para *S. marcescens* y de 7.6 para *S. aureus*, es decir, no se observó impedimento para la fagocitosis, pero aquí procede comparar la sobrevivencia intracelular después de la fagocitosis, para ambos gérmenes, ya que como puede verse en la gráfica (Fig. 6) nuestra paciente con enfermedad de Chediak-Higashi matuvo hasta la primera hora valores elevados de estafilococo viable para normalizar su destrucción tanto como la de *S. marcescens* a la tercera hora, mientras que los leucocitos con la anomalía de Pelger-Huët, pronta-

mente hicieron descender las colonias del estafilococo y de *serratia*, para dejar ascender la última rápidamente, comportamiento que se acerca al considerado y por Miller y Buckler,¹⁵ como normal.



COMENTARIO

Las alteraciones leucocitarias que presentamos merecen como comentario el de copiar modelos de herencia mendeliana que otros autores han reportado con estudios extensos de los árboles genealógicos y que a nosotros no nos fue dado realizar.

Interesa biológicamente hablando, el comportamiento normal de los leucocitos en la anomalía de Pelger-Huët, cuya benignidad no se discute, y la atipicidad y baja frecuencia de los cuer-

pos de Barr, elemento no citado en la literatura y que podría no relacionarse con la malformación leucocitaria y exigir un estudio más profundo de nuestra paciente. En la enferma con Chediak-Higashi haremos resaltar el comportamiento de los linfocitos cultivados en presencia de fitohemaglutinina, sugere de un comportamiento leucemioide, el buen comportamiento de las hidrolasas leucocitarias y la lentitud de la respuesta bactericida para el estafilococo, relacionable verosímilmente con la tendencia de estos enfermos a las infecciones piógenas.

En el terreno clínico, llamaremos la atención sobre los riesgos de interpretar adversamente una desviación a la izquierda en ausencia de otros elementos clínicos y hematológicos (caso del Pelger-Huët) y en la importancia que para el pronóstico tiene saber la gravedad de la enfermedad de Chediak-Higashi, asunto de interés primordial para los dermatólogos, a quienes probablemente toque conocer precozmente a este tipo de infortunados pacientes.

Terminaremos hablando del consejo genético que debe ser cauteloso en virtud de la escasez de los datos tocante al porvenir de los homocigotes humanos en el caso de la anomalía de Pelger-Huët, y absolutamente adverso tratándose de la unión de familiares portadores del defecto leucocitario en la enfermedad de Chediak.

SUMMARY

Two cases of hereditary abnormalities of the leukocytes are reported. The patient with Pelger-Huët's abnormality

showed atypical sex chromatin appendages and only 8% of poorly stained Barr bodies in the buccal epithelial cells.

Blast transformation of lymphocytes under phytohaemagglutinin, opsonic index and intracellular survival and growth of *Serratia marcescens* and *Staphylococcus aureus* were within normal limits; this patient in 60 years old and carries a healthy life.

In the patient with Chediak-Higashi disease, besides the typical findings, leukocyte cathepsin was higher than normal, and blast formation was lower than expected; the phagocytic index was within normal limits, but the survival of *S. aureus* was little hampered within the first hour and the disposal of *S. marcescens* was better accomplished at the end of three hours, in comparison with normal leukocytes.

REFERENCIAS

1. Rioux, E.; St. Arneault, G. y Brosseau, C.: *The Pelger-Huët anomaly of leukocytes description of a Quebec kindred*. Canad. Med. Ass. J. 99: 621, 1968.
2. Nachtsheim, M.: *Pelger anomaly in man and rabbit: A mendelian character of nuclei of leukocytes*. J. Hered. 41: 131, 1950.
3. Ruiz Reyes, G.: *Anomalia de Pelger-Huët*. La Prensa Médica Mexicana. 27: 4, 1962.
4. Skendzel, P. L. y Hoffman, G. C.: *The Pelger-anomaly of leukocytes: forty one cases in seven families*. Am. J. Clin. Path. 37: 294, 1962.
5. Davidson, W. M.: *Inherited variations in leukocytes*. Brit. Med. Bull. 17: 190, 1961.
6. Haverkamp Begemann, N. y Van Lookeren, C. A.: *Homozygous form of Pelger-Huët nuclear anomaly in man*. Acta. Haemat. 7: 295, 1952.
7. Berguez Cesar, A.: *Neutropenia crónica maligna familiar con granulocio-*

- nes atípicas de los leucocitos. Bol. Soc. Cub. Ped. 15: 900, 1943.
8. Kritzler, R. A.; Turner, J. Y.; Lindenbaum, J.; Magidson, J.; Williams, R.; Presig, R. y Phillips, G. B.: *Chediak-Higashi syndrome; cytologic and serum lipid observations in a case and family*. Amer. J. Med. 36: 583, 1964.
 9. Kanfer, J. N.; Blume, R. S.; Yankee, R. A. y Sheldon, M.: *Alteration of sphingolipid metabolism in leukocytes from patients with the Chediak-Higashi syndrome*. New Eng. J. Med. 279: 410, 1968.
 10. Sato, A.: *Chediak and Higashi's disease. Probable identity of a new leukocytal anomaly (Chediak) and congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi)*. Toboku J. Exptl. Med. 61: 201, 1955.
 11. White, J. G.: *The Chediak-Higashi syndrome: A possible lysosomal disease*. Blood. 28: 143, 1966.
 12. Page, A. R.; Berendez, H.; Warner, J. y Good, A. R.: *The Chediak-Higashi syndrome*. Blood 20: 330, 1962.
 13. Donohue, W. L. y Bain, H. W.: *Chediak-Higashi syndrome: A lethal familial disease with anomalous inclusions in the leukocytes and constitutional stigmata: Report of a case with necropsy*. Pediatrics 20: 416, 1957.
 14. Astaldi, G.; Massimo, L.; Airo, R. y Mori, P. G.: *Phytohaemagglutinin and lymphocytes from acute lymphocytic leukaemia*. Lancet. 1: 1265, 1966.
 15. Miller, M. E. y Buckler, J. M.: *Intracellular survival and growth of Seratia marcescens following phagocytosis by human leukocytes*. J. Inf. Dis. 118: 149, 1968.
-