

Deficiencia de las células fagocíticas

DIANA GARCIA

Se presenta una revisión sobre las deficiencias de las células fagocíticas; se consigna información básica y clínica sobre defectos de la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad microbicida.

INTRODUCCION

La alteración de la actividad funcional de las células fagocíticas, en cualquiera de sus etapas, se asocia con infecciones recurrentes, que pueden ser desde moderadas hasta severas y diseminadas; éstas ponen en peligro la vida del paciente.

En forma característica todos estos pacientes son susceptibles a las infecciones bacterianas; en los trastornos más severos se encuentra una asociación con infecciones micóticas graves; sin embargo presentan pocos problemas infecciosos atribuibles a virus o a parásitos.

Esta revisión de los defectos de las células fagocíticas hace énfasis en los de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), acerca de los cuales se tiene un mayor conocimiento; está organizada de acuerdo a las principales funciones de las células fagocíticas, a saber: adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y actividad microbicida.

I. DEFECTOS DE LA ADHERENCIA

Entre éstos se conocen la deficiencia de una glucoproteína de la membrana plasmática y la de gránulos específicos.

1. DEFICIENCIA DE UNA GLUCOPROTEINA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

DATOS BASICOS:

- Infecciones bacterianas y micóticas recurrentes de piel y oídos, en niños.
- Retardo de la caída del cordón umbilical.
- Disminución de la adherencia y de la quimiotaxis de los PMN.
- Alteración de la fagocitosis de partículas opsonizadas con anticuerpos y C3b, C3bi
- Ausencia de una glucoproteína de la membrana plasmática: MOL α
- Transmisión genética: ligada al sexo o autosómica recesiva.

CONSIDERACIONES GENERALES

En 1980 Crowley y cols (1) describieron el cuadro clínico de un niño de 5 años de edad, que presentaba infecciones recurrentes de la piel y de los oídos y

DRA. DIANA GARCIA DE OLARTE, Profesora Sección de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

cuyos PMN no podían extenderse sobre las superficies; así mismo presentaban una disminución de la quimiotaxis y de la fagocitosis de partículas opsonizadas con suero fresco (anticuerpos y C3 activado: C3b, C3bi); eran normales, sin embargo, la degranulación y la capacidad de producir metabolitos del oxígeno y de expresar acción bactericida en respuesta al estímulo del Forbol-Miristato-Acetato (PMA); el análisis de los PMN reveló la ausencia de una glucoproteína de la membrana plasmática cuyo peso molecular es de, aproximadamente, 110,000 daltones; a esta glucoproteína se la conoce como MOL α . Otros informes (2 - 4) han señalado, además de las infecciones recurrentes en la piel y en el aparato respiratorio, el antecedente de retardo, hasta por 3 semanas, en la caída del cordón umbilical.

Aunque el número de familias estudiadas es pequeño, la transmisión genética parece ser ligada al sexo o autosómica recesiva.

No se conoce bien el mecanismo preciso de cómo esta anomalía afecta a los PMN; los pacientes deficientes en MOL α tienen defectos en las funciones que se desprenden de la unión de las partículas a través de los receptores Fc o C3, a pesar de que existe un enlace de dichas partículas cubiertas con IgG o C3.

2. DEFICIENCIA DE GRANULOS ESPECIFICOS

DATOS BASICOS:

- Infecciones piógenas recurrentes.
- Disminución de la adherencia, la agregación y la quimiotaxis de los PMN.

CONSIDERACIONES GENERALES

Se ha descrito la ausencia congénita de los gránulos específicos de los PMN asociada a infecciones piógenas recurrentes y a una disminución *in vitro* de la adherencia, la agregación y la quimiotaxis de estas células; se han propuesto tres posibles causas para estas anomalías:

a) Deficiencia de lactoferrina (5): en condiciones normales después del estímulo de los PMN con agentes quimiotácticos *in vitro*, se ha observado la liberación de lactoferrina que parece aumentar la viscosidad, la adherencia a las células endoteliales, la agregación y la quimiotaxis; estos fenómenos no se observan en el caso de los pacientes afectados por la deficiencia de gránulos específicos.

b) Gallin y cols (6,7) proponen que las células tienen una incapacidad para presentar sus receptores a los factores quimiotácticos, los cuales provienen de los gránulos específicos.

c) Todd y cols. (8) señalan cómo la disminución de la adherencia y de la quimiotaxis pueden estar relacionadas con una deficiencia de la glucoproteína MOL α de la membrana; la mayor parte de esta proteína parece funcionar como receptor para los factores quimiotácticos; está localizada en los gránulos específicos y durante la degranulación es movilizaba a la membrana plasmática; cuando hay exceso de estímulo celular se puede presentar rápidamente una deficiencia, especialmente si no hay una reserva adecuada en los gránulos.

II. DEFECTOS DE LA QUIMIOTAXIS

En los últimos años se ha descrito un número notable de situaciones clínicas caracterizadas por la respuesta quimiotáctica anormal de los PMN (Tabla #1); la división fundamental de estas deficiencias se basa en que sean celulares o de los factores quimiotácticos; en las primeras, los leucocitos responden pobremente a los factores quimiotácticos; en las últimas hay alteración en la formación de mediadores quimiotácticos humorales pero la respuesta de los neutrófilos permanece intacta; se han informado, además, trastornos causados por inhibidores quimiotácticos, que pueden estar dirigidos contra las células o contra los factores quimiotácticos mismos (9-11).

En la mayoría de los casos la anomalía molecular es desconocida o no está bien comprendida; en la Tabla #1 se enumeran algunos cuadros clínicos caracterizados por alteración de la quimiotaxis y que se pueden asociar con infección recurrente; se describirán dos ejemplos de anomalías celulares primarias y seis de secundarias.

A. ANORMALIDADES CELULARES PRIMARIAS:

Se considerarán el Síndrome del leucocito perezoso y el Síndrome de Chedlak-Higashi.

1. SINDROME DEL LEUCOCITO PEREZOSO

Los datos básicos de este síndrome son: infecciones bacterianas severas; neutropenia y disminución

TABLA 1: DEFECTOS DE LA QUIMIOTAXIS

A. ANORMALIDADES CELULARES PRIMARIAS

1. Deficiencia de gránulos específicos
2. Deficiencia de la glucoproteína de la membrana plasmática
3. Disfunción de la actina
4. Síndrome del leucocito perezoso
5. Síndrome de Kartagener
6. Síndrome de Chediak-Higashi
7. Glicogenosis tipo 1b
8. Incremento del ensamblaje de los microtúbulos y elevación del GMPc

B. ANORMALIDADES CELULARES SECUNDARIAS

1. Terapia con corticosteroides o inmunosupresores
2. Desnutrición
3. Quemaduras
4. Recién nacido
5. Diabetes mellitus
6. Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E
7. Acrodermatitis enteropática
8. Hipofosfatemia
9. Intoxicación con etanol
10. Sustitutos artificiales de la sangre
11. Enfermedad periodontal
12. Cáncer
13. Síndrome de Down
14. Artritis reumatoidea
15. Infección por virus de la Influenza A
16. Manosidosis
17. Transplante de médula ósea

C. DEFICIENCIAS HUMORALES

1. Anormalidades en la producción de factores quimiotácticos (ej.: deficiencias del complemento).
2. Ausencia del antagonista del inhibidor de la quimiotaxis.

D. INHIBIDORES HUMORALES

1. Inhibidores de factores quimiotácticos; Enfermedad Granulomatosa Crónica, cirrosis, cáncer, sarcoidosis, lepra.
2. Autoanticuerpos contra los PMN
3. Elevación de IgA
4. Factores quimiotácticos circulantes: Síndrome de Wiscott-Aldrich
5. Nefritis

de la quimiotaxis *in vivo* (ventana de Rebeck) e *in vitro*.

CONSIDERACIONES GENERALES

Miller y cols. (12) informaron acerca de dos niños que presentaban gingivitis, estomatitis e infecciones recurrentes del aparato respiratorio superior; tenían neutropenia severa pero se les hallaron precursores mieloides normales y neutrófilos maduros en la médula ósea; presentaban migración al azar y respuestas quimiotácticas defectuosas que no se corregían con plasma fresco normal; la capacidad fagocítica y la acción microbicida eran normales. Se ha postulado como explicación de este síndrome la presencia en la membrana de receptores anormales para los factores quimiotácticos.

En cuanto al tratamiento están indicados los antibióticos específicos, según la infección.

2. SINDROME DE CHEDIK-HIGASHI

Los datos básicos de este síndrome son:

- Infecciones bacterianas recurrentes.
- Inclusiones granulares gigantes intracitoplasmáticas en todas las células que contienen gránulos.
- Alteración en la quimiotaxis de los PMN.
- Retardo en el mecanismo microbicida intracelular.
- Función anormal de los microtúbulos de los PMN.
- Niveles anormales de enzimas lisosómicas en los PMN.
- Transmisión genética: autosómica recesiva.

CONSIDERACIONES GENERALES

El síndrome de Chediak-Higashi se hereda como un trastorno autosómico recesivo; además de las inclusiones intracitoplasmáticas los PMN de estos pacientes presentan agregación y fusión progresivas de los gránulos azurófilos y específicos durante la mielopoiesis.

La predisposición a las infecciones bacterianas recurrentes se debe a múltiples defectos fagocíticos: neutropenia por destrucción celular en la médula ósea y depresión de la quimiotaxis y la degranulación. Oliver (13) sugiere que estos defectos y, posiblemente, la presencia de gránulos gigantes, se deben a una alteración de la función de los microtúbulos.

Como el ensamblaje de los microtúbulos está modulado por los nucleótidos cíclicos, puede aumentarse al reducir los niveles altos de AMPc encontrados en estos pacientes. Boxer y cols. (14) han adicionado GMPc o agentes colinérgicos a neutrófilos *in vitro* y el resultado ha sido una normalización en la quimiotaxis, la degranulación y la actividad bactericida.

Aunque la fagocitosis ocurre en forma normal hay un retardo en la formación del fagolisosoma y en la liberación del contenido de los gránulos, lo que se traduce en una acción microbicida retardada, especialmente en los 20 minutos que siguen a la ingestión (15).

CUADRO CLINICO

El síndrome de Chediak-Higashi es multisistémico; sus manifestaciones incluyen infecciones bacterianas recurrentes por diversos microorganismos; se presentan albinismo óculo-cutáneo, nistagmus, fotofobia, anomalías del sistema nervioso central, hepatoesplenomegalia y una alta incidencia de neoplasias hematológicas.

La mayoría de los pacientes con el síndrome de Chediak-Higashi mueren antes de los 7 años de edad (16).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En los extendidos de sangre periférica se observan inclusiones granulares gigantes intracitoplasmáticas en los leucocitos y las plaquetas; hay, además, disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y de la actividad de las células asesinas naturales; retardo en la acción microbicida intracelular (contra organismos tales como *Streptococcus pneumoniae* otros estreptococos, *Staphylococcus aureus*, etc.) y aumento en los títulos de anticuerpos contra el virus de Epstein Barr.

TRATAMIENTO

En el síndrome de Chediak-Higashi se ha ensayado la corrección del defecto utilizando ácido ascórbico *in vitro*; los resultados han sido contradictorios (17-18); se ha observado mejoría con el uso de agentes anticolinérgicos (14); se hace tratamiento de las infecciones con antibióticos específicos.

PRONOSTICO

Es malo debido a la susceptibilidad incrementada a las infecciones y al daño neurológico progresivo.

B. ANORMALIDADES CELULARES SECUNDARIAS:

Se considerarán las quemaduras, el estado del recién nacido, la enfermedad periodontal, la desnutrición, la diabetes mellitus y el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E.

1. QUEMADURAS

La quimiotaxis de los neutrófilos ha sido estudiada extensamente en los pacientes quemados (19) y se la ha hallado normal o ligeramente deprimida; una disminución severa, sin embargo, se asocia con la presencia de componentes anormales en el suero.

El trauma térmico parece dar origen a la generación de factores quimiotácticos, especialmente del C5a, lo que lleva al estímulo de los PMN que liberan, selectivamente, gránulos específicos con un aumento de la lisozima del suero; se presenta una desensibilización al estímulo posterior del C5a; esto ocurre entre los días 5 y 15 post-quemadura, período en que se encuentra el mayor defecto quimiotáctico (20).

Además del trastorno de la quimiotaxis se ha demostrado que ocurre en forma simultánea una alteración en la respuesta inmune celular: hay anergia cutánea, disminución de la linfoblastotransformación frente a diferentes mitógenos e incremento de la función de los linfocitos T supresores. Se ha detectado la liberación de grandes cantidades de prostaglandina E en el suero de pacientes quemados (1000-3000 pg/ml.); tal suero ha sido supresor de la respuesta *in vitro* de los linfocitos; para que la prostaglandina E pueda expresar su acción supresora se necesita, sin embargo, una proteína sérica de peso molecular 5000 daltones (21,22).

La incidencia y severidad de las infecciones aumentan significativamente y la sepsis por gérmenes gram negativos y por *Candida albicans* son la causa más frecuente de muerte en estos pacientes.

2. ESTADO DEL RECIEN NACIDO

Usualmente los recién nacidos presentan una depresión de la quimiotaxis de los neutrófilos; se ha demostrado que tienen disminución del número de gránulos específicos lo que contribuye al defecto quimiotáctico (23); Nunoi y cols. (24) encontraron que los receptores para los factores quimiotácticos están

reducidos en el 40% de los granulocitos y Miller (25) demostró un incremento en la rigidez de los PMN.

3. ENFERMEDAD PERIODONTAL

Cuando es severa la enfermedad periodontal se asocia con una alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos: Gallin (11) y Van Dyke y cols. (26,27) encontraron que puede ser inhibida por varios microorganismos gram negativos; así la *Capnocytophaga* spp. disminuye la quimiotaxis alterando un evento post-unión con los factores quimiotácticos.

Otros gérmes como *Bacteroides* spp. inhiben la unión de los factores quimiotácticos a través de ciertos compuestos que compiten con ellos por los receptores de los neutrófilos.

4. DESNUTRICION

En niños con desnutrición severa se halló (28) un retardo en la respuesta migratoria de los neutrófilos *in vitro*; también defectos en la capacidad microbicida intracelular contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*; sin embargo los cambios bioquímicos de los PMN eran relativamente normales.

5. DIABETES MELLITUS

El incremento en la susceptibilidad a las infecciones de los pacientes con diabetes mellitus se ha relacionado con una serie de alteraciones en el funcionamiento de los PMN. Hill y cols. (29) han demostrado, tanto *in vivo* como *in vitro*, un deterioro de la quimiotaxis que puede mejorarse con la adición de insulina. Así, desde el punto de vista teórico, la deficiencia de insulina lleva a la disminución de la quimiotaxis, a través del déficit de potasio y glucosa o a una relativa caída de los niveles del GMPc intracelular. Bagdade y cols. (30) demostraron un compromiso de la ingestión por los leucocitos.

6. SINDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E

DATOS BASICOS:

- Infecciones recurrentes en la piel y el aparato respiratorio
- Eczema de la cara

- Disminución de la quimiotaxis de los PMN
- Marcada elevación de los niveles de IgE.
- Eosinofilia

CONSIDERACIONES GENERALES

En 1966 Davis y cols (31) describieron el cuadro clínico de dos niños con piel clara y cabello rojizo, que presentaban eczema severo, cambios distróficos en las uñas, infecciones sinobronquiales graves y abscesos "fríos" producidos por estafilococos; tenían actividad microbicida intraleucocitaria normal y se pensó en una forma de herencia autosómica recesiva.

Buckley y cols.(32) informaron las características clínicas de dos hombres con un síndrome similar al descrito por Davis; tenían facies peculiares, eczema e infecciones sinobronquiales crónicas, abscesos estafilocócicos a repetición, cambios distróficos de las uñas, niveles extremadamente elevados de IgE y una disminución de la respuesta de anticuerpos contra los toxoides diftérico y tetánico.

Hill (33) encontró asociación con síntomas alérgicos y sugirió que la histamina liberada durante las respuestas alérgicas podría estar afectando la reacción inflamatoria aguda por depresión de la actividad quimiotáctica de los PMN; este efecto depresor estaría mediado por los receptores de histamina H2 de los neutrófilos, los cuales aumentan los niveles de AMPc.

Donabedian y Gallin (34) y Chizakawa (35) encontraron inhibidores de la quimiotaxis de los PMN, producidos por los monocitos. Sin embargo hay una variación marcada en el defecto quimiotáctico puesto que no todos los pacientes lo presentan y en algunos es intermitente.

CUADRO CLINICO

Se trata de pacientes de ambos sexos que presentan facies toscas y puente nasal amplio; desde temprana edad sufren infecciones estafilocócicas recurrentes y severas de la piel y el aparato respiratorio; a menudo sufren crónicamente de otitis externa, otitis media, forunculosis, queratoconjuntivitis, sinusitis y mastoiditis; la mayoría tienen eczema y muchos desarrollan candidiasis mucocutánea; las infecciones pulmonares constituyen un problema serio con neumonías y abscesos recurrentes, además de bronquiectasias; es frecuente la presentación de prurito generalizado e intenso.

TABLA 2: DEFECTOS DE LA FAGOCITOSIS

A. OPSONIZACION DEFICIENTE

1. Deficiencia de anticuerpos
2. Deficiencia de C3

B. NEUTROPENIA

C. HIPOESPLENIA

D. ANORMALIDADES CELULARES PRIMARIAS

1. Disfunción de la actina
2. Deficiencia de la glucoproteína de la membrana

E. ANORMALIDADES CELULARES SECUNDARIAS

1. Complejos inmunes circulantes
2. Bloqueo de los macrófagos
3. Galactosemia
4. Terapia con corticosteroides
5. Diabetes mellitus
6. Infección viral
7. Hipofosfatemia

TABLA 3: DEFECTOS DE LA ACTIVIDAD MICROBICIDA

A. Enfermedad Granulomatosa Crónica

B. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

C. Deficiencia de mieloperoxidasa

D. Deficiencia de fosfatasa alcalina

E. Deficiencia de piruvato kinasa

F. Defectos de los gránulos

1. Síndrome de Chediak-Higashi
2. Ausencia de gránulos específicos
3. Leucemia histiocítica o mielógena

G. Síndrome de Felty

H. Infecciones virales

I. Leucemia

Los microorganismos infectantes más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Candida albicans*.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Hay disminución, en grado variable, de la quimiotaxis de los PMN; eosinofilia y niveles muy elevados de IgE, por encima de 5000 UI/ml.

Se encuentra disminuida la producción de anticuerpos después de las inmunizaciones. La respuesta de los linfocitos a la fitohemaglutinina (PHA) y la concanavalina A (ConA) es normal pero está disminuida frente al reto de células alogénicas; se ha encontrado descenso de los linfocitos T supresores e incremento en los anticuerpos IgE contra antígenos estafilocócicos.

TRATAMIENTO

Para las infecciones específicas está indicada la terapia con antibióticos profilácticos; se deben drenar oportunamente los abscesos.

PRONOSTICO

Es desconocido aún cuando algunos pacientes han sobrevivido hasta la edad adulta.

III. DEFECTOS DE LA FAGOCITOSIS

En el proceso de fagocitosis se presentan fallas como consecuencia de la deficiencia de los factores séricos que la promueven (anticuerpos; complemento, especialmente C3) o de las células fagocíticas mismas (neutropenia, hipoesplenía); también ocurren por defectos celulares intrínsecos primarios o secundarios, que han sido revisados por Horowitz (36). La tabla #2 resume los defectos de la fagocitosis.

IV. DEFECTOS DE LA ACTIVIDAD MICROBICIDA (Tabla #3)

Esta categoría de defectos ha sido revisada extensamente por Johnston (37) y Forehand (38). Se des-

cribirá en detalle uno de ellos: la *Enfermedad Granulomatosa Crónica*.

DATOS BASICOS

-Infecciones purulentas recurrentes de piel, ganglios linfáticos, hígado, pulmones y huesos; entre los agentes etiológicos, todos catalasa positiva, se hallan *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus spp.*, etc.

- Ausencia completa de la "explosión metabólica" en los PMN.

- Transmisión genética ligada al sexo; en algunos autosómica recesiva.

CONSIDERACIONES GENERALES

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es un síndrome caracterizado por una predisposición exagerada a las infecciones, producidas en general por microorganismos poco usuales, como consecuencia de la ausencia completa de la actividad oxidasa de las células fagocíticas.

Se han encontrado diferentes defectos moleculares basados en diversos modos de transmisión genética. En la mayoría de los casos ocurre como un patrón recesivo ligado al sexo; menos frecuentemente parece haber una forma autosómica recesiva que afecta tanto a hombres como a mujeres.

Los PMN, los monocitos y los macrófagos de estos pacientes no presentan durante el proceso fagocítico aumento en el consumo de oxígeno (O₂) ni en la conversión de éste a las especies microbicidas como el anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radicales hidroxilo (OH) y, quizás, oxígeno simple (O₂) como sí lo hacen las células de los individuos normales; no ocurren tampoco los eventos asociados con la activación del ciclo de las pentosas, la quimioluminiscencia y la reducción del nitroazul de tetrazolium.

Se ha postulado que el defecto molecular básico es la función anormal de la enzima NADPH oxidasa, que es responsable de la conversión del oxígeno a especies bactericidas; ello puede deberse a la ausencia o la disfunción de la enzima que transfiere electrones de NADPH al oxígeno para formar anión superóxido (O₂⁻) (39); a la ausencia del citocromo b-245 mV que sería el componente terminal de la cadena transportadora de electrones en el sistema oxidasa (40,41); a pérdida del donante de electrones (NADPH) (42) o a disminución de la afinidad de la enzima por el NADPH (43).

La Enfermedad Granulomatosa Crónica, como uno de los raros experimentos de la naturaleza, ha servido de modelo para investigar y entender los aspectos más importantes de la biología de las células fagocíticas y su papel en la infección y la inmunidad.

CUADRO CLINICO

La mayoría de los pacientes empiezan a sufrir infecciones recurrentes antes de los dos años de edad; las anomalías más frecuentes consisten en la linfadenopatía supurativa, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, neumonía, rinitis, conjuntivitis, estomatitis ulcerativa, dermatitis, abscesos perianales, osteomielitis, diarrea crónica, dolores abdominales intermitentes y obstrucción intestinal.

Los microorganismos más comúnmente responsables de las infecciones son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida spp.*, y *Aspergillus spp.*

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La prueba más sencilla y rápida para establecer el diagnóstico es la reducción cuantitativa del nitroazul de tetrazolium. Los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica son incapaces de matar, a una tasa normal, los microorganismos a los cuales son susceptibles; generalmente no hay indicios de actividad microbicida, o hay muy pocos durante un período de dos horas.

Otro hallazgo anormal es la disminución del consumo de oxígeno durante el proceso fagocítico; hay leucocitosis, aún sin infección activa; se demuestra hipergamaglobulinemia; las pruebas de función hepática y pulmonar pueden estar alteradas como secuela de la infección crónica.

TRATAMIENTO

Se aconseja realizar procedimientos agresivos de diagnóstico, a fin de obtener aislamientos microbianos específicos: hemocultivos, aspiración y drenaje de ganglios linfáticos; biopsia hepática; biopsia de pulmón a cielo abierto.

Hay que instalar prontamente la terapia y mantenerla por tiempo prolongado (cinco a seis semanas); muchos investigadores han empleado el sulfisoxazol en forma continua.

PRONOSTICO

Además de las disfunciones pulmonar y hepática se presentan malabsorción intestinal y osteomielitis crónica. La tasa de mortalidad se ha reducido mucho haciendo diagnósticos rápidos y tratamientos agresivos.

SUMMARY

We present a review of phagocytic-cell deficiency; both clinical and basic information is included for such aspects as defects of adherence, chemotaxis, phagocytosis and microbicidal activities.

BIBLIOGRAFIA

1. CROWLEY CA, CURNUTTE JT, ROSIN RE, et al. An inherited abnormality of neutrophil adhesion: its genetic transmission and its association with a missing protein. *N Engl J Med* 1980; 302: 1163-1168.
2. BOWEN TJ, OCHS HD, ALTMAN LD, et al. Severe recurrent bacterial infections associated with defective adherence and chemotaxis in two patients with neutrophil deficient in a cell-associated glycoprotein. *J Pediatr* 1980; 101: 932-940.
3. ARNAOUT MA, PITT J, COHEN JJ, MELAMED J, ROSEN FS, COLTEN HR. Deficiency of a granulocyte-membrane glycoprotein (GP 150) in a boy with recurrent bacterial infections. *N Engl J Med* 1982; 306: 693-699.
4. ANDERSON DC, SCHMALSTIEG FC, ARNAOUT MA, et al. Abnormalities of polymorphonuclear leukocyte function associated with a heritable deficiency of a high molecular weight surface glycoprotein (GP 138): common relationship to diminished cell adherence. *J Clin Invest* 1984; 74: 1-16.
5. BOXER LA, HAAK RA, YANG H, et al. Membrane-bound lactoferrin alters the surface properties of polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1982; 70: 1049-1057.
6. GALLIN JI, FLETCHER MP, SELIGMAN BE, et al. Human neutrophil-specific granule deficiency : a model to assess the role of neutrophil-specific granules in the evolution of the inflammatory response. *Blood* 1982; 59: 1317-1329.
7. GALLIN JI, SELIGMAN BE. Mobilization and adaptation of human neutrophil chemoattractant f-met-leu-phe-receptors. *Fed Proc* 1984; 43: 2732-2736
8. TODD RR, ARNAOUT MA, ROSIN RE, et al. Subcellular localization of the large subunit of MOL (MOL α ; formerly gp 110), a surface glycoprotein associated with neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1984; 74: 1280-1290.
9. QUIE PG, CATES KL. Clinical manifestations of disorders of neutrophil chemotaxis. In: GALLIN JI, QUIE PG, eds. *Leukocyte chemotaxis: methods, physiology and clinical implications*. New York: Raven Press, 1978: 307-328.
10. CLARK RA. Disorders of granulocyte chemotaxis. In: GALLIN JI, QUIE PG, eds. *Leukocyte chemotaxis: methods, physiology and clinical implications*. New York: Raven Press, 1978: 329-356.
11. GALLIN JI. Abnormal phagocyte chemotaxis: pathophysiology, clinical manifestations and management of patients. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1196-1220.
12. MILLER ME, OSKI FA, HARRIS MB. Lazy-leukocyte syndrome: a new disorder of neutrophil function. *Lancet* 1971; 1: 665-669.
13. OLIVER JM. Cell biology of leukocyte abnormalities: membrane and cytoskeleton function in normal and defective cells. *Am J Pathol* 1978; 93: 221-259.
14. BOXER LA, RISTER M, ALLAN JM, BAEHNER RL. Improvement of Chediak-Higashi leukocyte function by cyclic guanosine monophosphate. *Blood* 1977; 49: 9-17.
15. STOSSEL TP, ROOT RK, VAUGHAM M. Phagocytosis in chronic granulomatous disease and Chediak-Higashi syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 120-123.
16. CLARK RA, KIMBALL HR. Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Invest* 1971; 50: 2645-2652.
17. BOXER LA, ALBERTINI DF, BAEHNER RL, OLIVER JM. Impaired microtubule assembly in polymorphonuclear leukocyte function in the Chediak-Higashi syndrome correctable by ascorbic acid. *Brit J Haematol* 1979; 43: 207-213.
18. GALLIN JI, ELIN RJ, HUBERT TR, et al. Efficacy of ascorbic acid in Chediak-Higashi syndrome (CHS): studies in humans and mice. *Blood* 1979; 53: 226-234.
19. ALEXANDER JW, OGLE CK, STINNETT JD, et al. A sequential prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury. *Ann Surg* 1978; 188: 809-816.
20. DAVIES JM, DINEEN P, GALLIN JI. Neutrophil degranulation and abnormal chemotaxis after thermal injury. *J Immunol* 1980; 124: 1467-1471.
21. NINNEMANN JL, CONDIE JT, DAVIES SE, et al. Isolation of immunosuppressive serum component following thermal injury. *J Trauma* 1982; 22: 837-844.
22. NINNEMANN JL, STOCKLAND AE. Participation of prostaglandin E in immunosuppression following thermal injury. *J Trauma* 1984; 24: 201-207.
23. AMBRUSO ER, BENTWOOD B, HENSON PM, JOHNSTON RB. Oxidative metabolism of cord neutrophils: relationship of content and degranulation of cytoplasmic granules. *Pediatr Res* 1984; 18: 1148-1153.
24. NUNOI H, ENDO F, CHIZAKAWA S, et al. Chemotactic receptor of cord blood granulocytes to the synthesized chemotactic peptide N-formyl-methionil-leucyl-phenylalanine. *Pediatr Res* 1983; 17: 57-60.
25. MILLER ME. Cell elastimetry in the study of normal and abnormal movement of human neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 14: 502-510.
26. VAN DYKE TE, BARTHOLOMEW E, GENCO RJ, SLOTS J, LEVINE MJ. Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products. *J Periodontol* 1982; 53: 502-508.
27. VAN DYKE TE, TAUBMAN MA, EBERSOLE JL, et al. The Papillon-Lefevre Syndrome: neutrophil dysfunction with severe periodontal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 419-429.

28. DOUGLAS SD, SCHOPFER K. In: Malnutrition and the immune response. SUSKIND RM, eds. New York: Raven Press, 1977: 231-243.
29. HILL HR, SAULS HS, DETTLOFF JL, QUIE PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1974; 2:395-403.
30. BAGDADE JD, ROOT RK, BULGER RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.
31. DAVIS SD, SCHALLER J, WEDGEWOOD RJ. Job's syndrome: Recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1:1013-1015.
32. BUCKLEY RH, WRAY BB, BLEMAKER EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
33. HILL HR. The syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infection. *Am J Dis Child* 1982; 136: 766-771.
34. DONABEDIAN H, GALLIN JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine* 1983; 62: 195-208.
35. CHIZAKAWA S, NUNOI H, ENDO F, et al. Hyperimmunoglobulin-E associated recurrent infection syndrome accompanied by chemotactic inhibition of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Pediatr Res* 1984; 18: 365-369.
36. HOROWITZ MA. Phagocytosis of microorganisms. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 395-403.
37. JOHNSTON RB. Biochemical defects of polymorphonuclear and mononuclear phagocytes associated with disease. In: SBARRA SJ, STRAUSS R, eds. The reticuloendothelial system. New York: Plenum, 1980: 397-421.
38. FOREHAND JR, JOHNSTON RB. Phagocytic defects. *Clin Immunol Allergy* 1985; 5:351-369.
39. BABIOR BM. The nature of the NADPH oxidase. In: GALLIN JI, FAUCI AS, eds. Advances in host defense mechanisms. New York: Raven Press, 1983: 91-119.
40. SEGAL AW, CROSS AR, GARCIA RC, et al. Absence of cytochrome b-245 in chronic granulomatous disease: a multicenter European evaluation of its incidence and relevance. *N Engl J Med* 1983; 308: 245-251.
41. SEGAL AW. Variations on the theme of chronic granulomatous disease. *Lancet* 1985; 1: 1378-1383.
42. BAEHNER RL, JOHNSTON RB, NATHAN DG. Comparative study of the metabolic and bactericidal characteristics of severely glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient polymorphonuclear leukocytes and leukocytes from children with chronic granulomatous disease. *J Reticuloendoth Soc* 1972; 12: 150-169.
43. STYRT B, KLEMPNER MS. Late presenting variant of chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 556-559.