

Síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi: un nuevo epónimo para el síndrome de Chediak-Higashi

Béguez-Steinbrinck-Higashi syndrome: a new eponymous for the Chediak-Higashi syndrome

Bernardo Castro Castro^{1*}

José Manuel Ballester Santovenia^{2†}

María Antonia Peña Sánchez³

Alexander Batista Duharte⁴

Rosa Julia Robinson Rodríguez³

¹Centro de Inmunoensayo, Sucursal Santiago de Cuba, Cuba.

²Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba

⁴Universidad de Estadual Paulista, São Paulo, Brasil

* Autor para la correspondência: (bernardo.castro@infomed.sld.cu)

RESUMEN

En diciembre de 1943, el Dr. Antonio María Béguez César detalló en el Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría los aspectos clínicos y hematológicos de una rara afección que padecieron tres niños de una familia santiaguera, quienes fallecieron en sus primeros años de vida. No había informes sobre hallazgos similares en la bibliografía médica, por lo cual se consideró la primera descripción de una enfermedad denominada por él como neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos, que aún hoy suele divulgarse erróneamente como síndrome de Chediak-Higashi y no como síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi. Esta enfermedad es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en el gen regulador de la

función lisosomal, capaz de alterar la formación del fagolisosoma en el neutrófilo y determinar la presencia de gránulos secretores gigantes en su interior, asociadas a un predominio de infecciones recurrentes generadas por bacterias piógenas. Aquí se realiza un recuento histórico del descubrimiento de esta entidad y se actualiza su fisiopatología.

Palabras clave: Antonio María Béguez César; neutropenia crónica; granulaciones atípicas; leucocitos; neutrófilo; bacteria piógena; inmunodeficiencia primaria; Cuba.

ABSTRACT

On December 1943, Dr. Antonio María Béguez César detailed in the Journal of the Cuban Pediatric Society the clinical and hematologic aspects of a rare disorder suffered by three children from a family in the locality, who expired during the first years of their lives in Santiago de Cuba. At that moment there was no report about similar findings in the medical literature, therefore it is considered the first description of a disease denominated by him as familial malignant chronic neutropenia with atypical granulations of leucocytes, misleadingly revealed as Chediak-Higashi syndrome instead of Béguez-Steinbrinck-Higashi syndrome. This disease consists of a primary immunodeficiency induced by mutations in the regulator gen of the lysosomal function, which is able to alter the formation of phagolysosoma in the neutrophil and determine the presence of giant secretor granules associated with the predominance of recurrent infections provoked by pyogen bacteria. Here, a brief history of it's discovery as well as an updating of it's physiopathology are carried out.

Keywords: Antonio María Béguez César; chronic neutropenia; atypical granulations; leucocytes; neutrophil; pyogen bacteria; primary immunodeficiency; Cuba

Recibido: 29/08/2018

Aceptado: 10/09/2018

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 1943, el *Dr. Antonio María Béguez César* (1895-1975) detalló de forma clínica y hematológica en el Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría, una rara afección que padecieron tres niños de una familia santiaguera, quienes fallecieron en sus primeros años de vida.⁽¹⁾

Hasta entonces no había informes sobre dolencias similares en la bibliografía médica, por lo cual se considera la primera descripción de una enfermedad denominada por él como “neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos”.^(2,3)

Cinco años después de esa primera comunicación, el *Dr. William Steinbrinck* describió otro caso en Alemania ⁽⁴⁾ y luego, en 1954, el pediatra japonés *Dr. Otokata Higashi* publicó la distribución inadecuada de la mieloperoxidasa en los gránulos de los neutrófilos de algunos pacientes.⁽⁵⁾ Sin embargo, el *Dr. Alexander Moisés Chediak*, patólogo cubano y amigo del *Dr. Antonio María Béguez César*, divulgó los datos de la misma familia que su colega y vecino había identificado y detallado en 1943,⁽¹⁾ pero lo hizo en una revista extranjera.⁽⁶⁾ En 1955, el pediatra nipón *Dr. Akira Sato* acuñó el epónimo Chediak-Higashi por desconocer los hallazgos al respecto de Béguez César y Steinbrinck.⁽⁷⁾

Diversas causas propiciaron que este síndrome haya sido divulgado erróneamente en Cuba y el mundo como de Chediak-Higashi. Una de ellas fue que el *Dr. Chediak* publicó su artículo en una revista especializada de mayor visibilidad internacional en la época y no mencionó la descripción inicial hecha 9 años antes por el *Dr. Béguez*. A esa injusticia histórica ha contribuido el relativo silencio público acerca de la vida y obra de Béguez César que se mantuvo hasta finales del pasado siglo y primeros años del XXI, aunque hay que destacar que en la Primera Jornada Latinoamericana de Hematología, efectuada en La Habana en febrero de 1973, fue declarado ante Cuba y el mundo como el descubridor de la neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos.^(3,8) Este hallazgo clínico colocó al *Dr. Antonio María Béguez César* entre los médicos cubanos más ilustres de todos los tiempos.

Por fortuna, actualmente están dedicándose homenajes perdurables a su memoria,^(9,10) entre los cuales figura que su descubrimiento se inscriba entre los diez hitos de la inmunología cubana; por consiguiente, renombrar la enfermedad como síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi en honor a la verdad histórica, ^(10, 11) le conferiría el merecido reconocimiento científico como una expresión más de desagravio al galeno despojado de un mérito incuestionablemente suyo.

Sobre esa base resulta oportuno considerar la siguiente aseveración de Heródoto: “*para que no se desvanezcan con el tiempo los hechos de los hombres*”.⁽¹²⁾

Algunos detalles de ese fraude científico vieron la luz en la revista Cuba Internacional con el enunciado “*La peripezia de Béguez César*”,⁽¹³⁾ por lo cual se ha estimado conveniente reproducir fragmentos de la referida entrevista:

(...) En aquellos días el doctor Pittaluga –hematólogo mundialmente conocido que recién había llegado a La Habana como refugiado político de la Guerra Civil Española– fue a Santiago para impartir un curso de hematología; aproveché para mostrarle el historial clínico de aquellos pacientes y pedirle su opinión. Pittaluga quedó maravillado ante aquellas granulaciones y me afirmó no recordar nada parecido. Puse a su consideración el título de mi trabajo, que es nombre de la enfermedad: estuvo de acuerdo y me felicitó. Cuando publiqué mi trabajo, en Santiago de Cuba no existía la microfotografía, por eso el diseño de los campos microscópicos que aparecen en el Boletín fueron dibujados con creyón sobrecartulina. Yo no supe reclamar mis derechos de autor, por eso durante muchos años la información sobre esta enfermedad ha sido errónea. Pero la verdad es incommensurable y resplandece siempre. La historia ha reclamado el derecho que yo no supe exigir (...) y agrega: Pocos autores han registrado exhaustivamente las bibliografías, y al ver que la descripción más antigua de esa enfermedad es la mía, y desconociendo el chantaje de Chediak, la han titulado enfermedad de Béguez-Chediak-Higashi. Pero aun así no deja de ser una farsa.

El Dr. Béguez César escribió, en sus memorias, el 6 de febrero de 1973: *Odisea recorrida por la propiedad de una monografía médica hasta el reconocimiento de su verdadero autor -texto inédito de los archivos personales de la familia Béguez López-: (...) Ahora tenemos en nuestro poder publicaciones médicas donde aparece nuestro nombre como el verdadero descubridor de esa enfermedad. Y no nos arrepentimos de no haber en ningún momento reclamado nuestro derecho en cuanto al verdadero autor de la primera descripción, el tiempo, la historia, se han encargado de restituirnos nuestros valores. Y para regocijo nuestro, los compañeros del Instituto de Hematología, al frente del cual se encuentra nuestro muy querido Profesor Dr. Ernesto de la Torre, se ha interesado vivamente en ese sentido y nos ha pedido que narremos nuestro pedacito de historia con relación a esta enfermedad. Han pasado muchos años y ya la verdad se ha hecho pública y notoria. Narremos aquí la parte de la historia que es desconocida para muchos, y por*

el mismo hecho de ser la historia hay que narrarla como tal, sin omitir nada, aunque no sea del agrado nuestro comentar estas cosas, ya que siempre creímos lo que aquí hacemos patente: la verdad siempre es la verdad.

A pesar de los años transcurridos, ese informe inicial mantiene plena vigencia por estar descritos en él los aspectos típicos del síndrome, entre los que sobresalen: síntomas clínicos, patrón de herencia y diagnóstico presuntivo mediante la demostración de los gránulos intracitoplasmáticos en el neutrófilo.

Lo novedoso que aparece en las nuevas publicaciones sobre el tema, atribuible al acelerado desarrollo en las investigaciones médicas contemporáneas, radica en la correlación del fenotipo de la enfermedad con la variedad del tipo de mutación encontrada.

En esencia, este síndrome es una enfermedad genética rara, de la cual se han notificado menos de 500 casos clínicos en el orbe durante los últimos 20 años,⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ que se transmite con carácter autosómico recesivo y se caracteriza por hipopigmentación parcial oculocutánea, anormalidades neurológicas, inmunodeficiencia e infecciones graves recurrentes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ El hallazgo de grandes gránulos intracitoplasmáticos en células nucleadas, es muy sugestivo para el diagnóstico.⁽²⁰⁻²²⁾

Hoy se acepta la existencia de tres formas de presentación clínica de la enfermedad, de las cuales la infantil es la más frecuente y de peor pronóstico, que se diferencia de las observadas en adolescentes y adultos respecto a los síntomas y su gravedad.⁽²³⁻²⁵⁾

Primera descripción de la neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos

El Dr. Béguez¹ publicó lo siguiente en su artículo original:

(...) el 27 de julio de 1933, fuimos para que nos hiciéramos cargo de la asistencia médica del niño Fernando, de 4 años de edad, que dos o tres días antes se había caído al suelo sin consecuencia alguna, mientras jugaba con sus hermanos en una finca cercana a la casa. Al examen no se apreciaron señales de lesiones y era un niño blanco arrubiado, de padres cubanos y al parecer sanos, con antecedentes de ser varios hermanos, uno de ellos ya muerto (...)

Como datos positivos en el examen físico describió la existencia de pelo de color rubio pálido, piel blanca despigmentada (albinismo); ojos con nistagmo lateral, reacción ante la luz y dificultad para la acomodación visual; amígdalas intensamente enrojecidas, sin falsas membranas y aumentadas tanto de volumen, que casi cerraban la entrada a la faringe, asociadas a un cuello abultado a los lados por gruesa adenopatía. Mediante la auscultación detectó taquicardia y algunos estertores roncós, típicos de bronquitis, en campos pulmonares, mientras que a través de la palpación encontró ganglios axilares mayores que garbanzos e inguinales ligeramente incrementados de tamaño, así como también que el polo inferior del bazo y el borde del hígado rebasaban levemente el reborde costal.

Tomando en cuenta esas manifestaciones clínicas, su primera impresión diagnóstica fue la de un cuadro toxoinfeccioso extremadamente grave o de una leucemia aguda;⁽¹⁾ pero los resultados de los análisis complementarios, hemocultivo y exudado faríngeo fueron negativos de procesos sépticos. El hemograma reveló anemia con leucocitosis, la cifra de neutrófilos era de 13 % y en los linfocitos predominaban las formas jóvenes; todo lo cual ratificaba la gravedad del síndrome, a la vez que presagiaba una evolución inevitable hacia la muerte por la ausencia de reacción de los neutrófilos, que indicaba la pérdida de las defensas del organismo.⁽¹⁾

A medida que avanzaba la enfermedad, el estado de salud del niño fue empeorando progresivamente, pues aparecieron ulceraciones necróticas en la boca y faringe, así como manchas de color púrpura en las extremidades y el tronco; los ganglios, el hígado y el bazo se tornaron más voluminosos, de manera que podían palparse y a través de la auscultación se percibían estertores sibilantes y roncós. Se trataba entonces de un proceso infeccioso que se agravaba ante la imposibilidad del sistema inmunitario para contrarrestarlo.

Los estudios clínicos evolutivos mostraron, además de leucocitosis, que la anemia y la trombocitopenia iban agudizándose y que el tiempo de sangría se prolongaba cada vez más. El enfriamiento de las extremidades fue extendiéndose a todo el cuerpo, caracterizado por crisis de sudores y el niño murió a causa de un colapso cardíaco. La enfermedad avanzó letalmente en alrededor de 8 a 12 días y el diagnóstico definitivo fluctuó entre una sepsis generalizada o una agranulocitosis.⁽¹⁾

En noviembre de 1936, nació María Gertrudis y al año siguiente Enma Rosa, ambas portadoras de los mismos rasgos fenotípicos de sus hermanos fallecidos y, por tanto, presumiblemente

destinadas a evolucionar clínicamente hacia el cese irreversible de las funciones orgánicas, como en efecto ocurrió. Los tres niños murieron como consecuencia de una grave infección, acompañada de anemia, trombocitopenia, granulocitopenia con linfocitosis, ligera esplenomegalia, obstrucción ganglionar y estado febril, resistente a las transfusiones sanguíneas y al efecto bacteriostático de las sulfamidas, entre otros medicamentos; pues en aquella época no existían antibióticos de amplio espectro para combatir ese tipo de proceso infeccioso, que era además sumamente raro.^(1,6)

El Dr. Béguez, con estos datos en su poder sobre la evolución clínica de los tres menores atendidos por él y pertenecientes a una misma familia, consideró que los pequeños habían padecido una enfermedad infrecuente; caracterizada por nistagmo, albinismo, estados febriles indeterminados, escasa alteración del sistema eritropoyético en su comienzo, neutropenia crónica, linfomonocitosis, granulaciones atípicas de los leucocitos y supresión total de las funciones medulares.

Las granulaciones atípicas de los leucocitos, que se transmiten por herencia directa de padre a hijo, tienen un carácter mendeliano recesivo; por tal razón, cuatro de los trece hermanos padecieron la enfermedad, para 25 % de los descendientes.⁽¹⁾

Sobre las causas que demoraron la divulgación de su descubrimiento científico en los niños de esta familia atendidos por él en su consultorio médico, Béguez César destacó lo siguiente:

El padre volvió a negarse –como en las ocasiones anteriores– a que se practicaran pruebas tan importantes como el medulograma y la autopsia: era un católico recalcitrante. Por esta razón mi trabajo se publicó tan tarde, pues yo esperaba el resultado de esas pruebas para editarlo.⁽¹³⁾

No obstante, el Dr. Chediak expuso en su artículo original en francés:⁽⁶⁾

En mars 1941, on retrouvait dans la ponction sternale de la malade, une fillette de 4 ans, de remarquables anomalies de tous les éléments de la série leucocytaire.

Traducido al español:

En marzo de 1941, se encontró en la punción del esternón de la enferma, una niña de 4 años, marcadas anomalías de todos los elementos de la serie leucocitaria.

Leído lo anterior, cabe especificar que entre las razones que fundamentan la precedencia del pediatra cubano en la primera descripción de la neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos, figura esencialmente que esa afirmación de Chediak

resulta por completo contradictoria, pues el Dr. Béguez César certificó que no pudo realizarse medulograma alguno por negación del padre de los niños a su ejecución.

Finalmente, en relación con el aporte del Dr. Antonio María Béguez César a la historia de la medicina, se concluye que fue él quien definió en su primer informe publicado los aspectos clínicos y citológicos esenciales para el diagnóstico de la enfermedad y su patrón de herencia, así como también que la neutropenia encontrada devino causa directa de la muerte de sus pacientes durante la niñez; razones por las cuales se reafirma que:

Todos los casos nuevos publicados en relación con seres humanos y animales sirven de apoyo a la observación original realizada por el Dr. Béguez, quien concluyó en su artículo que ese extraño padecimiento debía ser conocido, a partir de sus propias valoraciones, como *neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos*.

Patogenia de la enfermedad explicada a partir de la función biológica del neutrófilo

Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares, constituyen la población de leucocitos circulante más numerosa en la sangre, con capacidad para migrar desde la microvasculatura hasta los tejidos periféricos como respuesta al estímulo inflamatorio agudo. ⁽²⁶⁾ Son las primeras células de la inmunidad innata con función fagocitaria, capaz de eliminar bacterias, hongos, micoplasmas, remanentes nucleares, productos de la degradación del fibrinógeno y de la fibrina, partículas de hierro y otras sustancias dañinas. ⁽²⁶⁻²⁹⁾

Esos granulocitos, que miden entre 9-12 μm , se originan en la médula ósea y migran hasta el torrente sanguíneo en su forma madura, con una vida media corta y sin capacidad proliferativa; ^(29,30) para combatir el foco infeccioso cuentan con varios mecanismos microbicidas, tanto oxidativos como no oxidativos, entre los cuales sobresalen los péptidos antimicrobianos: las defensinas, las catelicidinas, las enzimas proteolíticas (elastasa, catepsina G, proteinasa 3 y azurocidina) ⁽²⁶⁾ y los componentes intracelulares como ácido desoxirribonucleico, histonas y proteínas líticas, que forman las trampas extracelulares del neutrófilo o NET (del inglés *neutrophil extracellular traps*), descritas por vez primera en 2004 y que se liberan como resultado de un proceso de muerte celular programada, distinto a la apoptosis, denominado

netosis.^(26,31,32) Las NETs son una malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas, liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular y se forman en respuesta a una variedad de estímulos proinflamatorios; la IL-8, TNF α y los LPS son los más relevantes.⁽²⁶⁾

Las NETs atrapan o matan una amplia variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos y parásitos, entre los que se encuentran: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* y *Leishmania amazonensis*. Asimismo, se ha sugerido que las NETs ayudarían a la eliminación de patógenos de gran tamaño como las hifas de los hongos, las cuales resultan demasiado grandes para ser eliminadas mediante el mecanismo de fagocitosis.⁽³²⁾

Consecuentemente, como poseen unidades que reconocen los patrones moleculares característicos de gérmenes patógenos, conocidos como PAMPS (del inglés: *pathogen-associated molecular patterns*), inician un sistema de señales que condiciona la aparición de reacciones contra la inflamación e infección producidas y cuentan con receptores de las quimiocinas CXC, que en unión de otras citocinas, intervienen en el proceso de reclutamiento hacia el sitio inflamatorio mediante la quimiotaxis.^(26,31)

La ingestión de organismos nocivos por células fagocíticas y su eliminación a través de mecanismos intracelulares se cumple en varias etapas: una inicial, donde se origina el fagosoma, que más tarde se funde con los gránulos primarios y secundarios del lisosoma.^(26,29,32,33)

Básicamente, los gránulos primarios son los primeros que se forman en la médula ósea y contienen numerosas enzimas (incluidas elastasa, catepsina G, mieloperoxidasa, proteinasa 3 y defensinas), aunque también se observan en eosinófilos, basófilos y otras células granulosas. Por el contrario, los gránulos secundarios surgen más tarde y contienen lactoferrina, así como igualmente proteínas de unión de la vitamina B₁₂ y de membranas como Mac-1(CD18/CD11b) y el complejo citocromo b (gp^{91phox} y p^{22phox}). A la p^{47phox} y p^{67phox}, que se encuentran ligadas en el citoplasma, pero no fosforiladas, se suman la p^{40phox} y la rac (proteína G), con lo cual se crea el complejo NADPH maduro, que se acopla perfectamente en la pared del fagolisosoma o en la membrana plasmática.⁽³³⁾

Los gránulos primarios gigantes observados en el interior de los neutrófilos de estos pacientes (pero igualmente en los hepatocitos, esplenocitos y células de Schwann, pancreáticas y renales), resultan de la fusión inadecuada de numerosos gránulos primarios y secundarios, de donde se

produce un defecto causado por mutaciones homocigóticas u heterocigóticas en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42.1-q42.2), identificado como regulador del tráfico lisosomal *LYST* (del inglés *lysosomal trafficking regulator gene*).^(15,16,22,25,26,34,35) Este gen contiene 51 exones que codifican una proteína de aproximadamente 430 kDa conocida como CHS1,^(15,16,20,36,37) se localiza en el citoplasma de células de diversos tejidos y parece tener una importante función en los estadios finales de la biogénesis de lisosomas y orgánulos de tipo lisosómico, particularmente al impedir la indebida incorporación de proteínas a las membranas lisosómicas, de modo que su alteración disminuye la capacidad de estas últimas para repararse, teniendo en cuenta que se trata de un proceso en cual los microlisosomas periféricos se fusionan con ellas.^(15,20,36,37)

Por consiguiente, la mutación génica favorece la incapacidad de los gránulos primarios y secundarios para fundirse con el fagosoma; aunque se forma el dímero inicial gp^{91phox} y p^{22phox}, falla el ensamblaje de p^{47phox} y p^{67phox}. Estos gránulos anormales, debido a su tamaño, pierden su capacidad para atravesar el endotelio y entonces no logran eliminar las bacterias por fracasar la acopladura del complejo NADPH oxidasa.⁽³³⁾

Tanto la naturaleza como la localización de las mutaciones génicas repercuten en la estructura y capacidad funcional de la proteína, ello podría determinar la forma clínica de la enfermedad. Así pues, las mutaciones con cambio de sentido (en inglés, *missense*) serían capaces de sintetizar una proteína parcialmente funcional y dar lugar a manifestaciones sindrómicas más leves que las categorizadas como sin sentido (en inglés, *nonsense*).^(16,24) Sánchez-Guiu realizó el primer reporte de una forma grave de la enfermedad, causada por una nueva mutación *missense*, que provocó alteraciones estructurales y electrostáticas de la proteína con afectación de su estabilidad.⁽³⁶⁾

La afectación en la síntesis o el mantenimiento de organelos de almacenamiento y secreción incide sobre diversas líneas celulares: lisosomas de leucocitos y fibroblastos, gránulos densos de las plaquetas y azurófilos de los neutrófilos y melanosomas de los melanocitos.⁽²²⁾

En la actualidad se reconocen diversas variaciones fenotípicas clínicas en enfermos de diversas partes del planeta, que pueden ser atribuidas a diferencias étnicas, alelomorfias o genéticas y ratifican la heterogeneidad alélica de la enfermedad. Morrone *et al*, publicaron la descripción clínica detallada de dos nuevas mutaciones *missense* en una niña afroamericana, hija de padres no

consanguíneos. La mayoría de los pacientes diagnosticados con este síndrome, son de raza caucásica, o descendientes de japoneses y con antecedentes de tener padres consanguíneos.⁽²⁵⁾

Hasta hoy, se ha descrito un total de 63 mutaciones del LYST, se incluyen 31 sustituciones (20 *nonsense* y 11 *missense*), 19 deleciones, 9 inserciones y 4 mutaciones en sitios de corte y empalme.⁽³⁷⁾ En habitantes del subcontinente indio, se identificaron entre 2009-2014 un total de 20 mutaciones, en las cuales el exón 8 es el más comprometido, seguido del 18, 5 y 7.⁽²⁰⁾

Respecto a la hematopoyesis mieloide, en los estadios más inmaduros de esta línea celular, los gránulos azurófilos se fusionan entre sí y con algunos componentes de la membrana citoplasmática hasta crear megagránulos con menor contenido de enzimas líticas. En fases intermedias se forman gránulos secundarios normales, de modo que en los polimorfonucleares neutrófilos coexisten ambas poblaciones de materia granulada.

Como resultado de lo anterior, las moléculas de superficie se agregan espontáneamente, las células se activan, el consumo de oxígeno se eleva y finalmente se presenta la apoptosis;⁽¹⁶⁾ mecanismo causante de la neutropenia que ocurre en estos pacientes. De este modo, la granulocitopenia, como también se denomina y que consiste en la concentración absoluta de neutrófilos menor de $1,5 \times 10^9 /L$, se clasifica de acuerdo con su intensidad en ligera, moderada, grave y muy grave.⁽²⁹⁾

Las personas que padecen el síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi, suelen tener disminuida la liberación del neutrófilo (con vida media circulante normal) desde la médula ósea, elevados niveles de lisozima en el suero (lo cual apunta hacia una destrucción intramedular del neutrófilo); afectadas las funciones de la quimiotaxis, la bacteriolisis del neutrófilo y la citotoxicidad por células NK, así como regulada o incrementada la fagocitosis.⁽²⁵⁾ En estos casos, la eliminación incompleta de las bacterias se debe a la movilización defectuosa de las enzimas de los gránulos primarios y secundarios.^(25,27)

El problema clínico más importante y grave en dichos enfermos son las infecciones piógenas recurrentes, que afectan la piel en forma de piodermatitis superficial, abscesos subcutáneos e incluso úlceras profundas que recuerdan el pioderma gangrenoso por sus características más representativas. También el proceso infeccioso se extiende a las vías respiratorias y en menor frecuencia a las mucosas y el tracto gastrointestinal; pero el cuadro sintomático incluye otras

manifestaciones clínicas, que pueden estar dadas por celulitis periorbitaria, sinusitis, otitis media, neumonía y gingivitis con tendencia al sangrado.^(15,16,24)

Entre los gérmenes más comúnmente aislados figuran el *Staphylococcus aureus* y el β -hemolítico, el *Streptococcus pyogenes* y el *pneumoniae*, así como los bacilos gramnegativos y las especies de *Candida* y *Aspergillus*.^(15, 16, 37)

Asimismo, la propensión a la sepsis en estos pacientes se ve favorecida por la neutropenia *per se* y por otras alteraciones que aparecen en la serie mieloide neutrófila; reducida capacidad de adhesión a superficies endoteliales y de la quimiotaxis por disminución de la deformación celular; incapacidad de los megagránulos para desplazarse a los sitios de acción adecuados, alteraciones del tiempo y de la acción microbicida; que en las etapas iniciales no elimina completamente a los gérmenes patógenos mediante la liberación de enzimas lisosómicas,⁽¹⁶⁾ lo cual define a esta enfermedad como una inmunodeficiencia primaria por anomalía en la actividad o el reclutamiento de células fagocíticas (síndrome de Chediak-Higashi MIM ID# 214500).^(15,20,24,25,33,36)

La serie monocítica incluye las mismas alteraciones descritas, pero su función permanece intacta, como también la de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la de células B; sin embargo, tanto la forma de los linfocitos como la citotoxicidad de linfocitos T y de las células NK, se encuentran alteradas.^(25, 34-36)

Entre los síntomas y signos detallados, el albinismo ocular ligado al cromosoma X es casi constante, pero no así el cutáneo, que resulta más heterogéneo, mientras que la coloración del pelo, aunque variable, adquiere un aspecto plateado. Esas alteraciones en ojos, piel y cabellos fueron mencionadas por el Dr. Béguez en su artículo, a partir de los datos aportados por el padre de los niños, quien le afirmó que mientras sus hijos fallecidos tenían el pelo rubio pálido, la piel de color blanco mate y los ojos con movimientos laterales, asociados a dificultad en la visión; los otros hermanos eran de color blanco rosado, con pelo negro y sin trastornos visuales. Esa valiosa información hizo que él se pusiera en contacto con el médico que había atendido al primero de los menores que murieron y ambos concordaron en que la causa del deceso de los pequeños no era de origen infeccioso, sino hematológico.⁽¹⁾

Actualmente se aceptan tres formas de presentación clínica de la enfermedad, pero la infantil es la más frecuente y grave, pues afecta a 80-85 % de los niños y se caracteriza por toda una

variedad de síntomas y signos oculocutáneos, predisposición a sufrir ese cuadro morboso y ocurrencia de infecciones.^(10,15,23,37) Usualmente, la mayoría de los pacientes evolucionan hacia la fase acelerada de la afección, muy similar a lo que sucede en quienes padecen otros síndromes hemofagocíticos: fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, citopenias, hemofagocitosis e infiltraciones linfohistiocíticas;^(15,16,37,38) manifestaciones compatibles con las descripciones realizadas en el primer informe mundial.

Por otra parte, aproximadamente en el 10-15 % de los enfermos se diagnostican formas más leves de esa anomalía. ^(15, 16, 21-25, 36-38) por ejemplo, en adolescentes se observa hipopigmentación, acompañada de procesos sépticos recurrentes pero no graves y un moderado retardo en el desarrollo; mientras que en los adultos provoca trastornos neurológicos de gravedad variable y excepcionalmente infecciones.

La enfermedad afecta a personas de cualquier parte del mundo y no suele hacerlo predominantemente, como se ha expresado, en ciertas regiones del continente asiático. En Cuba solo existen 2 casos clínicos publicados: el de Béguez, en 1943, y el de Machín *et al*, en 2011.^(1,39)

Su diagnóstico se establece clínicamente y mediante exámenes de laboratorio, pero se presume su presencia cuando existen los síntomas y signos señalados y grandes inclusiones en todos los sitios de la hematopoyesis.

La observación de gránulos de mieloperoxidasa positiva en los leucocitos es un hallazgo típico en los extendidos de sangre periférica de todos estos pacientes y puede ser la única señal temprana de la enfermedad, la cual será confirmada a través de los estudios moleculares de las mutaciones del gen.^(16, 36,38)

Realizar un pronóstico temprano de gravedad de la enfermedad, favorece la posible inclusión del paciente en los protocolos de trasplante de medula ósea, único tratamiento efectivo para la enfermedad.⁽³⁶⁾

El hecho de que el Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba ostente desde el 24 de julio de 2015, el nombre del Dr. Antonio María Béguez César, le confiere en su ciudad natal el merecido reconocimiento social y renombrar la enfermedad como *SÍNDROME DE BÉGUEZ-STEINBRINCK-HIGASHI* es igualmente saldar una deuda con el prestigioso científico cubano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Béguez César AM. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. Bol Soc Cubana Pediatr. 1943;15(12):900-22.
2. Retureta AA, Retureta GC, Retureta JM, Papazian O. Beguez-Steinbrinck-Chédiak-Higashi Disease. International Pediatrics 1996;11(2):133-5.
3. Peña Sánchez MA, Miyares Peña MV, Batista Duharte A, Paúlre Rivas S, Béguez López V. Antonio Béguez César y su descubrimiento de la neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. MEDISAN [Internet]. 2007 [citado 12 Jul 2017];11(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_3_07/san16307.htm
4. Steinbrinck W. Über eine neue Granulatons anomalie der Leukocyten. Dtsch Arch klin Med (Leipzig) 1948;193:577-81.
5. Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules: the first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase. Tohoku J Exp Med [Internet]. 1954 [citado 24 Abr 2017];59 (3):315–32. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem1920/59/3/59_3_315/pdf
6. Chédiak MM. Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial Rev Hematol 1952 ;7:362–367.
7. Sato A. Chédiak and Higashi's disease: probable identity of a new leucocytal anomaly (Chédiak) and congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi). Tohoku J Exp Med [Internet]. 1955 [citado 24 Abr 2017] ;61(2-3):201–10. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem1920/61/2-3/61_2-3_201/article
8. Sánchez Avalos JC. Historia del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. Acta Bioquím Clín Latinoam 2006;40(3):295-8.
9. Peña Sánchez MA. A la memoria del Dr. Antonio María Béguez César (1895-1975): descubridor de la neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. MEDISAN [Internet]. 2016 [citado 20 Junio 2017];20(1):109-17. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000100016&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000100016&lng=es)

10. Endi Felfli FJ. Elegía al Dr. Antonio María Béguez César. MEDISAN [Internet]. 2011 [citado 12 Jul 2017];15(5):715-7. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_5_11/san20511.htm
11. Peña Sánchez M A. Dr. Antonio María Béguez César (1895-1975): del plagio a la verdad histórica. MEDISAN [Internet]. 2014 Mayo [citado 20 Jun 2017];18(5):733-47. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000500020&lng=es.
12. Gómez-Lobo, A. Las intenciones de Heródoto. Estudios Públicos. 1995 [citado 20 Jun 2017];59:1-15. Disponible en:
https://www.cepchile.cl/cep/site/artic/20160303/asocfile/20160303184902/re59_gomezlobo.pdf
13. Pereira M. La peripecia de Béguez César. Cuba Internacional. 1973;5(44):14-9.
14. Singh A, Bryan MM, Roney JC. A clinical report of Chédiak-Higashi syndrome in infancy with a novel genotype from the Indian subcontinent. Internat J Dermatol [Internet]. 2016 [citado 20 Jun 2017];55(3):317–21. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13019/full>
15. Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chédiak-Higashi syndrome. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2014 [citado 4 Abr 2017];9:132. Disponible en:<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0132-6>
16. Ortuño FJ, Fuster JL, Jeréz A . Síndrome de Chédiak-Higashi. Med Clin (Barc).2010;135(11):512-8 .
17. Introne WJ, Westbroek W, Cullinane AR, Groden CA, Bhambhani V, Golas GA, et al. Neurologic involvement in patients with atypical Chédiak-Higashi disease. Neurology [Internet].2016 Apr 5[citado 13 Jun 2017];86(14):1320- 8.Disponible en:
<http://www.neurology.org/content/86/14/1320.full.pdf+html>
18. Rudramurthy P, Lokanatha H. Chédiak-higashi syndrome: A case series from Karnataka. Indian J Dermatol [Internet]. 2015 [citado 4 Apr 2017];60(5):524. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC460464/>
18. Jaiswal P, YadavYK, Bhasker N, Kushwaha R. Accelerated phase of Chédiak-Higashi syndrome at initial presentation: a case report of an uncommon occurrence in a rare disorder. J

- Clin Diagn Res[Internet]. 2015 Dec [citado 4 Apr 2017] ;9(12):ED13-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816903>
19. Singh A, Bryan MM, Roney JC, Cullinane AR, Gahl WA, Khurana N et al. Medical Genetics. A clinical report of Chédiak–Higashi syndrome in infancy with a novel genotype from the Indian subcontinent. Int J Dermatol [Internet] . 2016 Mar [citado 20 Apr 2017];55(3):317-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26499269>
 20. Shravani MR, Murali BH, Chandrakala C. Chédiak Higashi syndrome presenting in accelerated phase: a case report and literature review. Int J Contemp Pediatr. 2017 Jul;4(4):1537-40.
 21. Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. Chédiak–Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther [Internet]. 2016 [citado 13 Jun 2017];9(2):71-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387615000783?via%3Dihub>
 22. Ho MC, Hsieh YT. Mixed hyperpigmentation and hypopigmentation of iris and choroid in Chédiak-Higashi syndrome. J AAPOS[Internet]. 2013 Oct [citado 13 Jun 2017] ;17(5):558-60. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1091853113002656?via%3Dihub>
 23. Al-Tamemi S, Al-Zadjali S, Al-Ghafri F, Dennison D. Chédiak-Higashi Syndrome: novel mutation of the CHS1/LYST gene in 3 Omani patients. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2014 [citado 4 Apr 2017];36 (4):e248-50. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24072239>
 24. Morrone K, Wang Y, Huizing M, Sutton E, White JG, Gahl WA, et al. Two Novel Mutations Identified in an African-American Child with Chédiak-Higashi Syndrome. Case Rep Med [Internet]. 2010 [citado 4 Abr 2017]:4. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2010/967535/>
 25. Liefeld PHC, Wessels CM, Leenen LPH, Koenderman L, Pilay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. Critical care [Internet] 2016 [citado 25 agosto 2018], 20:73. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1250-4>

26. Palaniyandi S, Pasupathy U, Ravichandran L. Chédiak-Higashi syndrome presenting in the accelerated phase. South African Journal [Internet].2017[citado 13 Jun 2017] ;11(2).Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/sajchh/article/view/158680>
27. Kishore M, Marwah S, Kumar V. Accelerated phase of Chédiak Higashi Syndrome: An Unusual case of pancytopenia. An Pathol Lab Med [Internet]. 2016 [citado 13 Jun 2017];3(3). Disponible en: <https://www.pacificjournals.com/journal/index.php/apalm/article/view/apalm765>
28. JustizVaillant AA, Zito M. Neutropenia. [Actualizado 2018 mayo 2018] In: Stat Pearls [Internet] Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing;2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702>
29. Sônego F. Paradoxical roles of the neutrophil in sepsis: protective and deleterious. Front Immunol.[Internet].2016 Apr 26 [citado 13 Jun 2017];7:155. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00155/full>
30. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. Front Immunol [Internet]. 2016 [citado 13 Jun 2017];7:256. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928371/pdf/fimmu-07-00256.pdf>
31. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of Neutrophil Extracellular Traps. Scand J Immunol. 2016;84:317-22.
32. Holland SM, Bellanti JA. Immune Deficiency Disorders. In: Joseph A. Bellanti Editor. Immunology IV Clinical implications in Health and disease. Maryland: I Care Press Bethesda;2012 .p 559-637. Available in: <http://immunologycenter.org/en/buyimmunologyiv>
33. Gil-Krzewska A, Wood SM, Murakami Y, Nguyen V, Chiang SC, Cullinane AR et al. Chédiak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2016 Apr [citado 13 Jun 2017];137(4):1165-1177. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915012646?via%3Dihub>
34. Jin Y, Zhang L, Wang S, Chen F, Gu Y, Hong E. Novel Compound Heterozygous Lysosomal Trafficking Regulator Gene Mutations Associated with Autosomal Recessive Chédiak-Higashi Syndrome. Sci Rep [Internet]. 2017[citado 13 Jun 2017];7:41308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286514/pdf/srep41308.pdf>

35. Sánchez-Guiu I, Anton AI, García-Barbera N, Navarro-Fernández J, Martínez C, Fuster JL, et al. Chédiak–Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. *Eur J Haematol* [Internet]. 2013 [citado 13 Jun 2017];92:49–58. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12203/full>
36. Wu XL, Zhao XQ, Zhang BX, Xuan F, Goo HM, Ma FT. A Novel frameshift of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Braz Biol Res* 2017 [Internet] Mar 23, [citado 19 de agosto 2018] 50(4):e5727 Disponible en <https://doi.10.1590/1414-431x20165727>
37. Lehky TJ, Groden C, Lear B, Toro C, Introne WJ. Peripheral nervous system (PNS) manifestations of Chediak-Higashi Disease (CHD). *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 [citado 19 de agosto 2018] 55(3):359-65. Disponible en: <https://doi.10.1002/mus.25259>
38. Machín García S, Svarch E, González Otero A, Menéndez Veitía A, Hernández Cabezas A, Serrano Mirabal J, et al. Síndrome Beguez-Chédiak-Higashi. Comunicación de un nuevo caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [Internet]. 2011 Dic [citado 17 Ago 2017];27(4):435-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000400008&lng=es