

GRANULACION TOXICA EN POLIMORFONUCLEARES NEUTROFILOS: Revisión de la literatura y estudio del fenómeno en pacientes psiquiátricos

Jessie Orlich*, Benjamín Mejía*, Norma Handal**,
Oliva Brenes*, Marcos Bogan***

Resumen

Se describe, morfológica y bioquímicamente, el fenómeno de la granulación tóxica en neutrófilos humanos, y se apuntan las diferentes teorías postuladas con relación a su formación, función y significado. Se anota brevemente los resultados obtenidos en dos estudios en pacientes psiquiátricos, en los que se establece que el fenómeno se presenta en forma importante, y que no fue posible relacionarlo con alguna droga en especial.

Introducción

Es poco lo que se ha publicado acerca de la granulación tóxica en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, quizás porque no se ha dilucidado su significado o función en dichas células.

Se puede definir la granulación tóxica como aquel fenómeno morfológico, adquirido y anormal, que se presenta como gránulos irregulares, gruesos y basófilos en el citoplasma de los neutrófilos. La alteración se asocia generalmente a infección, usualmente con una importante desviación a la izquierda, cuerpos de Döhle y vacuolización citoplasmática (3, 5, 8, 13, 14, 15, 19, 21).

Un fenómeno morfológico semejante se encuentra en forma hereditaria en las enfermedades de Chediak-Higashi y Alder-Reilly (3, 20). En la primera, se presentan además alteraciones funcionales leucocitarias semejantes a las observadas en los procesos adquiridos de granulación tóxica (1, 13, 14). Se han descrito gránulos anómalos semejantes en los leucocitos periféricos de ratas, en las que, al igual que el de Alder-Reilly, no hay alteraciones funcionales (1).

Se ha visto que los gránulos que se observan como granulación tóxica son lisosomas densos con alto contenido de peroxidasas, fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida (13, 14, 15, 16, 19). Cuando son muy abundantes, puede haber poca o ninguna granulación normal neutrófila, por lo que el citoplasma celular puede mostrarse negativo ante la reacción de las peroxidasas (10). Estos gránulos azurófilos de tinción anormal pueden lisarse, lo que se evidencia morfológicamente como vacuolización citoplasmática (13, 19), y se eleva la fosfatasa alcalina citoplasmática. Se ha visto que la reacción de la hemosiderina es positiva en los neutrófilos tóxicos circulantes, no así en los precursores medulares, señalando una absorción importante de hierro en estas células (7, 21). En leucocitos con granulación tóxica de pacientes con infección, se vio que los gránulos no tienen material fagocitado proteico o particulado, incluyendo bacterias y sus productos, y son semejantes a los gránulos azurófilos que se encuentran sólo en los precursores neutrófilos, vistos al microscopio de luz (15).

* Hospital Nacional Psiquiátrico, Pavas, Costa Rica

** Instituto Nacional de Seguros, San José, Costa Rica

*** IDESPO, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

Hasta el momento, no ha quedado definido el origen de la granulación tóxica. El hecho de la negatividad de la hemosiderina en los precursores medulares y la positividad en los neutrófilos tóxicos circulantes sugiere que se trate de un fenómeno adquirido (7), quizás mediante modificación de la superficie celular (13) o a través de alteraciones de los lípidos de membrana (12). McCall (12) sospecha que las fenotiazinas pueden alterar los lípidos de membrana, provocando la formación de gránulos anormales, aunque su hipótesis no ha sido probada. En todo caso, existe un aumento de actividad metabólica de los fagosomas (5, 7, 12, 16, 19). Al incubar neutrófilos normales en solución de glutaraldehído al 2,5 por ciento, que afecta la permeabilidad de la membrana lisosomal, se indujo la formación de granulación tóxica (15), lo que sugiere que las alteraciones en la composición de la membrana de los lisosomas pueden ser la base de las características tintoriales de los neutrófilos tóxicos, como muestra de citotoxicidad de algunas drogas.

Por otra parte, se ha postulado que existe una asincronía madurativa nucleocitoplasmática, ya que puede interpretarse la granulación tóxica como granulación azurófila primaria, propia de los precursores mieloides, con un núcleo perfectamente maduro (13, 15). Esta alteración puede producirse mediante la actividad específica de los neutrófilos medulares (14), en donde el factor desencadenante es el "stress" medular o inflamación (13).

Otra teoría postula que la granulación tóxica puede deberse a la formación deficiente de los gránulos o autofagia (4), ya que encuentran estructuras membranosas al estudio ultraestructural de estos gránulos. Por otra parte, en el líquido articular de pacientes con artritis reumatoidea se aisló neutrófilos tóxicos, cuya estructura fina sugiere la presencia de material fagocitado incluido (20).

En el fenómeno de granulación tóxica, se han descrito alteraciones funcionales en la quimiotaxis, actividad fagocítica y bactericida de estos neutrófilos (14). La prueba del "nitro blue tetrazolium" (NBT) se encuentra elevada en forma importante (14) y aumenta la utilización del oxígeno (14). Se comprueba también un elevado metabolismo oxidativo con incremento del transporte de glucosa y alteraciones en la motilidad (12, 14).

En el Hospital Nacional Psiquiátrico, hemos observado una importante incidencia de pacientes con granulación tóxica en sus neutrófilos circulantes, en ausencia de infección severa u otros trastornos que se asocian generalmente con este fenómeno. El presente trabajo pretende cuantificar esta observación, para establecer si es verdaderamente importante, y tratar de dilucidar algunos aspectos de su patogenia.

Material y métodos

Para establecer la prevalencia del fenómeno, se analizó retrospectivamente mil hemogramas consecutivos, sin sesgo de edad, sexo, diagnósticos, medicación u otros parámetros. Se anotó los datos del leucograma y observaciones adicionales del mismo. Se estudiaron prospectivamente 72 pacientes de ambos sexos, ingresados al servicio de admisión. Se efectuó el hemograma al momento del internamiento y a las dos semanas, anotando los medicamentos administrados durante ese período y aquéllos que el paciente tomara antes de su admisión. El estudio se hizo independientemente del diagnóstico y evolución de los pacientes.

El hemograma se realizó por los métodos de rutina y mediante tinción de Wright (3). Se envió algunos frotis sanguíneos a otros laboratorios para constatar que se repitiera el fenómeno tintorial en estudio. Se hizo tinción diferencial con tampón ácido (pH 5,5) y coloración de Wright para comprobar que no se tratara de precipitación de colorante

(18). A cada paciente se le realizó un examen físico completo y los análisis de laboratorio necesarios para descartar la presencia de infección. Todos los pacientes que finalmente se incluyeron en el trabajo estaban sanos y sin infección.

Resultados y discusión

De los mil hemogramas analizados retrospectivamente, 36 presentaron granulación tóxica sin evidencias clínicas, bacteriológicas y hematológicas de infección. Tampoco presentaron las otras condiciones más raras citadas anteriormente que pueden presentar granulación tóxica. No encontramos referencias bibliográficas que señalen el hallazgo de gránulos tóxicos en neutrófilos de pacientes psiquiátricos específicamente. Si tomamos en cuenta que la granulación tóxica es un hallazgo totalmente anormal (20), esta incidencia del 3,6 por ciento es significativa (p menor que 0,1). El rango de porcentaje de neutrófilos con granulación tóxica fue de 4 a 100 por ciento, con una media de 48 por ciento.

De los 72 pacientes estudiados prospectivamente, sólo 45 se mantuvieron sin granulación tóxica durante las dos semanas de estudios; 16 ingresaron sin granulación tóxica pero ésta apareció al cabo de las dos semanas. En 8 pacientes, desapareció la granulación tóxica observada al inicio, y 3 pacientes mostraron elevación del porcentaje de gránulos en el segundo examen, con relación al primero.

Lo anterior señala claramente que el fenómeno es importante. Se trató de correlacionar los datos con la medicación administrada, ya que el paciente psiquiátrico recibe con frecuencia medicación múltiple y a veces en las máximas dosis tolerables. Aparentemente, no hay algún medicamento que pueda, en forma aislada y específica, causar el fenómeno citotóxico neutrófilo. Dos pacientes desarrollaron granulación tóxica después de terapia con Melleril únicamente, pero otros dos no lo hicieron. Además, aunque se sospecha que las fenotiazinas como familia puedan estar involucradas (12), no fue significativa la diferencia encontrada entre los pacientes con granulación tóxica y aquéllos que no la presentaron.

Se ha descrito la formación de granulación tóxica inducida por cloroquina (4) y ciclofosfamida (5), pero no encontramos referencias de este efecto por drogas de uso psiquiátrico. Las principales acciones de los fármacos utilizados en este hospital sobre los leucocitos son la neutropenia y la agranulocitosis (2, 17, 21). Específicamente, las fenotiazinas pueden provocar depresión tóxica medular que incluso puede llegar hasta la agranulocitosis, en uno por cada diez mil pacientes así tratados (2). Los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos incluyen eosinofilia transitoria, leucopenia benigna y raramente agranulocitosis por hipersensibilidad alérgica (9). Algunos medicamentos antiinflamatorios influyen en la función granulocítica, sin que se reporten cambios morfológicos (6).

Marks y Medzihradsky (1) han comprobado que algunas drogas que actúan sobre el sistema nervioso central se acumulan en leucocitos de rata, proceso que se inhibe fuertemente con desipramina, antidepresivo tricíclico. Es indudable que la medicación psiquiátrica, y sobre todo en las dosis utilizadas en el manejo del paciente hospitalizado, tiene un efecto tóxico en los diferentes sistemas del organismo humano y puede perfectamente afectar el microsistema intracelular y sobre todo en los neutrófilos circulantes, que son células de gran actividad metabólica. Es de suma importancia descartar que se trate de errores tintoriales (10), lo que en nuestro caso se constató mediante referencia a otros laboratorios y utilizando tinción de Wright con tampón ácido (18).

Debe ser estudiada más a fondo la relación del efecto citotóxico de las medicaciones de uso psiquiátrico y la observación citomorfológica conocida como granulación tóxica, y si esta alteración modifica el delicado balance del paciente con su microambiente bacteriano. Pareciera que se trata de un efecto combinado de factores, y no la acción directa de alguna droga en especial. Este sistema multifactorial productor de la granulación tóxica en pacientes psiquiátricos debe ser objeto de análisis posteriores.

Agradecimientos

Al Dr. German Sáenz Renauld por su ayuda en la caracterización tintorial de los gránulos tóxicos y por sus numerosos comentarios al manuscrito, al Dr. Alberto Barrantes por su revisión del texto final y a la Dra. Sonia Bedoya por su ayuda en la clasificación de los medicamentos recetados a los pacientes del estudio.

ABSTRACT

Toxic granule formation in neutrophils is described, both morphologically and biochemically. Theories on its formation, function and significance are noted. We include the results of two studies on psychiatric patients, who presented an increased incidence of toxic granule occurrence, and suspected a drug-related mechanism of formation.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet J.M., Blume R.S., Wolff S.M. Characterization and significance of abnormal leucocyte granules in the beige mouse. A possible homologue for Chediak Higashi Aleutian trait. J. Lab. Clin. Med. 1969; 73:235—243.
2. Clark W.G., del Giudice J. Principios de psicofarmacología. La Prensa Médica Mexicana, México, 1970; pág 673.
3. Dacie J.V., Lewis S.M. Hematología Práctica. Ediciones Toray S.A., Barcelona, España, segunda edición, 1970; pág 144.
4. Fedorko M.E. Effect of chloroquine on morphology of cytoplasmic granules in maturing human leukocytes. An ultrastructural study. J. Clin. Invest. 1967;46: 1932--1942.
5. Itoga T.; Laszlo J.; Döhle bodies and other granulocytic alterations during chemotherapy with cyclophosphamide. Blood 1962; 20:668—674.
6. Jiménez López A., Martínez Hernández M.C., Pastor I., López-Borges M.C., Ríos A.. De Castro S. Influencia de algunos medicamentos antiinflamatorios sobre la función de los neutrófilos. Sangre 1979; 24(5—B):780—789.
7. Koszewski B.J., Vahabzadeh H., Willrodt S. Hemosiderin content of leukocytes in animals and man and its significance in the Physiology of granulocytes. Am J Clin Pathol 1967; 48: 474—483.
8. Kugel M.A., Rosenthal N. Pathologic changes occurring in polymorphonuclear leucocytes during the progress of infections. The Am Med Sci 1932; 183:657—667.
9. Lipton M.A., DiMascio A., Killam K.F. Psychopharmacology. Raven Press N.Y. 1978; 1297— 1298.
10. Lynch M.J., Raphael S.S.; Mellor L.D., Spare P.D., Inwood M.J.H. Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology. W.S. Saunders Co. segunda edición, 1969; pág 651.

11. Marks M.J., Medzihradsky F. Transport and interaction of drugs in leukocytes. *Biochem Pharmacol* 1974; 23:2951—2962.
12. McCall C.E., comunicación personal, 1980.
13. McCall C.E., Caves J., Cooper R., DeChatelet L. Functional characteristic of human toxic neutrophils. *J Infect Dis.* 1971; 124:68—75.
14. McCall C.E., Laurence R., DeChatelet M., Cooper M.R., Shannon C. Human toxic neutrophils III: metabolic characteristics. *J infect Dis* 1973; 127:26—33.
15. McCall C.E., Katayama I., Cotran R.S., Finland M., Lysosomal and ultrastructural changes in human toxic neutrophils during bactericidal infection. *Am J Exp Med* 1969; 129:267—282.
16. Pérez Requejo J.L. Hematología básica, tomo II. Editorial Coculsa, Valencia, España, 1979; pág 223.
17. Rappaport S.I. Introducción a la hematología. Salvat Editores, México, 1974; págs. 22 y 157.
18. Sáenz Renaud G.F. Comunicación personal, 1979.
19. Sáenz Renaud G.F., Arroyo G., Atmetlla F., Alvarado M.; Schosinsky K. Hematología teórico-práctica, volumen I, sexta edición, Editorial Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, Costa Rica, 1977; pág 180.
20. Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J., Rundles R.W. Hematology. McGraw Hill, USA, primera edición, 1972; págs 19, 565 y 572.
21. Zucker-Franklin D. The phagosomes in rheumatoid synovial fluid leukocytes: a light, fluorescence and electron microscope study. *Arthritis Rheum* 1966; 9:124—136.