

Síndrome de Chediak-Higashi, a propósito de un caso clínico

(Chediak-Higashi syndrome, a purpose of a clinical case)

Armando Quero Hernández,* Rubén M Álvarez Solís,* Luis Manuel Sánchez Navarro**

RESUMEN

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH), es un defecto autosómico recesivo caracterizado por: albinismo oculocutáneo incompleto e infecciones recurrentes, habitualmente letales. En éstos, es común el estrabismo y el nistagmo, tienen piel clara, con áreas hipercrómicas, predominando en las superficies expuestas. Su pelo es plateado y presentan gránulos intracitoplasmáticos gigantes, en diversos tejidos. Se describe el caso de una niña de 11 meses de edad con historia de infecciones repetidas de las vías respiratorias superiores, con cabello plateado, con áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación cutánea, con nistagmo, adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. Su evolución fue letal, falleciendo por estado de choque secundario a una gastroenteritis infecciosa.

Palabras clave: Síndrome de Chediak-Higashi, cabello plateado, fase acelerada.

SUMMARY

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare autosomal recessive disease, characterized by partial oculocutaneous albinism, frequent pyogenic infections, and the presence of abnormal large granules in leucocytes and other granules containing cells. Strabismus and nystagmus are common. Patient have silver shining hair, hypopigmented skin in a diffuse form. We present a case of an eleven month girl with a clinical history of chronic upper respiratory infections, with silver shining hair and diffuse hypo and hyperpigmentation, nystagmus, lymphadenopathy and massive hepatomegaly and splenomegaly. Despite the start of immunosuppressive and anti-infections therapy the disease acceleration with bacterial sepsis lead to multiorgan failure and the patient succumbed, secondary to an infections gastroenteritis.

Key words: Chediak-Higashi syndrome; silvery shining hair; accelerated phase.

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es un trastorno hereditario autosómico recesivo, caracterizado por deficiencia inmunológica severa, y la consecuente susceptibilidad a infecciones bacterianas repetidas, con alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos y las consecuencias de las células naturales asesinas, estos pacientes tienen también albinismo oculocutáneo parcial y la presencia de gránulos intracitoplasmáticos gigantes en otros tejidos; por otra parte tienen gránulos lisosomales en los granulocitos y melanosomas en melanocitos, además de gránulos densos gigantes en las plaquetas. Por otra parte muestran involu-

cramiento neurológico en grado variable y lo más común es que presenten neuropatía periférica progresiva.^{1,2}

El curso de esta enfermedad es frecuentemente fatal, como consecuencia de procesos infecciosos severos o por el desarrollo de una «fase acelerada», cuyo contexto histológico se expresa por infiltración linfocítica no maligna.^{3,4}

En modelos animales y en particular en el ratón gris y el visón aleutiano, se han encontrado mutaciones fenotípicamente idénticas a las observadas en pacientes con el síndrome de Chediak-Higashi. Esta enfermedad es causada por la mutación del gen CHS/LYST del cromosoma 1q42, que afecta a la morfología y función de los lisosomas.⁵⁻⁸

El trasplante alogénico de médula ósea, de un hermano HLA compatible, es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome de Chediak-Higashi. El trasplan-

* Servicios de Hemato-Oncología Pediátrica.

** Dermatología, Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso».

te de médula ósea mejora los problemas inmunológicos y las manifestaciones en la fase acelerada, sin embargo no modifica la alteración del pigmento ni interviene del trastorno neurológico; es por eso que, sin el trasplante de la médula ósea, los pacientes con este síndrome tienen una supervivencia no mayor de 10 años.^{9,10}

CASO CLÍNICO

El caso que aquí se presenta es el de una lactante de 11 meses de edad, hija de una joven de 16 años de edad y de un padre de 21 años, que negaron tener consanguinidad, ambos procedían de una comunidad rural y ninguno de los dos tenía antecedentes heredofamiliares asociados a este síndrome.

Con respecto al paciente con este síndrome no tenía una historia de enfermedades de las vías respiratorias ni del tracto digestivo de repetición, sólo había sido hospitalizada en una ocasión por neumonía. El padecimiento por el cual fue referida al hospital tenía 24 horas de evolución: con evacuaciones líquidas, verdosas, con moco, acompañadas de vómito y fiebre persistente. A la exploración física se le encontró en mal estado general, irritable, pálida, con mucosas secas y pulsos periféricos filiformes; sus cabellos eran plateados, con hipopigmentación parcial de la piel y zonas de hiperpigmentación en las áreas expuestas al sol (*Figuras 1 y 2*). Tenía nistagmo espontáneo: horizontal y vertical, que se acentuaba con los movimientos voluntarios de los ojos, siguiendo los objetos al lateralizar la mirada. Tenía adenopatías cervicales, retroauriculares y supraclaviculares mostrando esplenomegalia y hepatomegalia.

La biometría hemática registró: Hb de 8 g/dL, leucocitos 4,610/mm³, segmentados totales de 220/mm³, plaquetas de 31,000/mm³. El frotis de sangre periférica mostró morfología eritroide y plaquetas normales. Algunos neutrófilos segmentados con granulaciones gigantes de color gris en su citoplasma y prácticamente todos los linfocitos mostraron un gránulo gigante de color purpúrico en el interior del citoplasma (*Figura 3*).

Los estudios de serología viral fueron positivos al antígeno de la cápside viral para el virus de Epstein-Barr (VCA): 1,477 u/mL (vr. 0-19 u/mL, positivo > de 20 u/mL), antígeno nuclear inducido (EBNA) de 126 u/mL (vr. 0-4, positivo > 20 u/mL).

En cuanto a los estudios de resonancia magnética del sistema nervioso central mostraron atrofia temporal izquierda. Las emisiones otacústicas para ambos oídos, fueron normales, al igual que los potenciales auditivos del tallo cerebral.

La niña fue tratada con cargas rápidas de solución Hartman, y con cobertura de antibióticos (ceftriaxona



Figura 1. Se aprecia el cabello plateado.



Figura 2. Dermatitis diseminada a miembros torácicos fotoexpuesta, manchas hipercrómicas. Se aprecia el albinismo en el tronco.

y amikacina), además de recibir inmunoglobulina intravenosa a razón de 3 g. diarios por 5 días. Con este tratamiento su evolución fue favorable en cuanto a la solución de su proceso infeccioso, infiltrativo y con recuperación hematológica. Veinte días después reingresó con malas condiciones generales, en estado de choque, debido a un episodio de gastroenteritis: además de adenopatías periféricas y hepatoesplenomegalia. Fue así que presentó paro cardiorrespiratorio y falleció 30 minutos después de haber reingresado.

COMENTARIO

El perfil clínico de esta niña fue el descrito para el síndrome de Chediak-Higashi, siendo evidente la presencia de gránulos gigantes intracitoplasmáticos en todas las células granu-

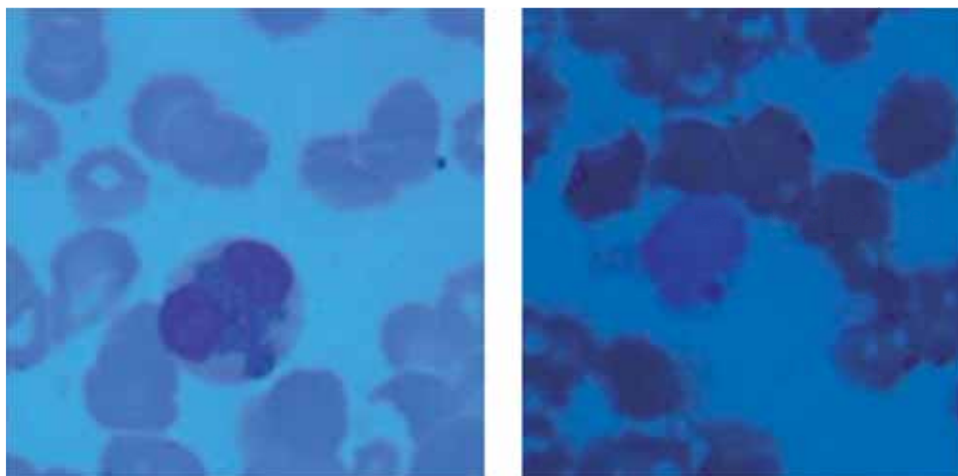


Figura 3. En la imagen de la izquierda se aprecia neutrófilo segmentado con granulaciones gigantes. Lado derecho linfocito con gránulo único purpúrico.

ladas del cuerpo, particularmente en lo concerniente a los granulocitos de sangre periférica y de la médula ósea.¹¹

En esta enfermedad todas las células del cuerpo se ven afectadas por la mutación del gen 1q42 (CHS/LYST), que codifica a la proteína LYST la que se encarga del transporte lisosomal y en la función del citoesqueleto, por lo que se afecta la morfología y función de los fagolisosomas y melanosomas.⁵⁻⁸ En este caso los melanocitos se muestran con melanosomas anormalmente grandes, agrupadas alrededor del núcleo, los que se mueven desde la zona perinuclear a la punta de los melanocitos para transferirse a los queratinocitos vecinos, mediante un proceso aún desconocido. En este síndrome se desconoce si hay algún defecto en la formación de los melanosomas y en su transporte hacia la periferia de las células o bien en la transferencia hacia los queratinocitos.

En cuanto al albinismo en estos pacientes es un trastorno en la diferenciación, ajeno a la pérdida del pigmento celular ya que la disfunción es debida a la falta de pigmentación, se está parcial o completa.^{2,12}

Las manifestaciones hemorrágicas que suelen acompañar al SCH se deben en parte a la anomalía en los gránulos densos *delta* de las plaquetas; hay también en ellas una disminución de los gránulos que almacenan serotonina y tal parece que existe alguna alteración en el desarrollo formativo de la vesícula y/o en su transportación. Estos defectos en los cuerpos densos de las plaquetas parecen influir en el mecanismo de liberación de otros gránulos que dan lugar a la disfunción plaquetaria.^{2,13} En el presente caso, la historia de infecciones repetidas de las vías respiratorias y del tubo digestivo, ameritó manejo médico intrahospitalario y cobertura con antibióticos de amplio espectro y en una ocasión recibió gammaglobulina intravenosa.

Tal parece que la característica principal en estos pacientes, es su susceptibilidad a las infecciones: lo que se explica por los defectos y anomalías en los lisosomas, debido a la incapacidad de las células granulocíticas y los monocitos para liberar su contenido durante la fagocitosis, así como por el defecto en la función bactericida intracelular: debido a la disfunción de las células asesinas naturales.^{14,15}

La mayoría de los pacientes con SCH fallecen tempranamente, a menos que tengan la oportunidad de un trasplante de médula ósea debido al desarrollo de una expresión clínica conocida como fase acelerada; tal complicación es frecuente y se caracteriza por infiltración linfocítica a diversos órganos: con hemofagocitosis que dan lugar a pancitopenia periférica, coagulopatía por consumo del fibrinógeno e hipertrigliceridemia.³ Esta fase acelerada es un indicador de mal pronóstico, sobre todo cuando está asociada a la primera expresión clínica del paciente, antes de los cinco años de edad.

Por otra parte, un factor adicional que interviene en la presentación de esta fase acelerada, parece ser debida a la infección por el virus Epstein-Barr, dado que se ha visto involucrada hasta en dos de cada tres de los casos (62%) la mayor parte de ellos en menores de cinco años. Es así como la diferencia en el pronóstico entre pacientes menores de cinco años y mayores de esta edad, parece ser debido al sitio funcional truncado de la proteína LYST: ya que el peor pronóstico coincide con lo observado en las mutaciones proximales de la proteína LYST;¹⁶ sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios adicionales para conocer mejor los factores que determinan los dominios funcionales afectados, lo que podría correlacionar con algún fenotipo específico y su mutación responsable.

Referencias

1. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cel biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999; 68(2): 283-303.
2. Ward DM, Griffiths GM, Stinchcombe JC, Kpalan J. Analysis of the lysosomal storage disease Chediak-Higashi syndrome. *Traffic* 2000; 1: 816-22.
3. Bejaoui M, Veber F, Girault D, Gaud C, Blanche S, Griscelli C et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46(10): 733-6.
4. Rubin CM, Burke BA, McKenna RW, McClain KL, White JG, Nesbit ME Jr et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome? *Cancer* 1985; 56(1): 525-30.
5. Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. *Pigment Cell Res* 2002; 15(4): 251-7.
6. Holcombe RF, Straus W, Owen FL, Boxer LA, Warren RW, Conley ME et al. Relationship of the genes for Chediak-Higashi syndrome (beige) and the T-cell receptor gamma chain in mouse and man. *Genomics* 1987; 1(3): 287-91.
7. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature* 1996; 382(6588): 262-5.
8. Barrat FJ, Auloge L, Pastural E, Lagelouse RD, Vilmer E, Cant AJ et al. Getic and physical mapping of the Chediak-Higashi syndrome on chromosome 1q42-43. *Am J Hum Genet* 1996; 59(3): 625-32.
9. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrllich P, Vilmer E et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995; 1; 85(11): 3328-33.
10. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(7): 411-5.
11. Jones KL, Stewart RM, Fowler M, Fukuda M, Holcombe RF. Chediak-Higashi lymphoblastoid cell lines: granule characteristics and expression of lysosome-associated membrane proteins. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 219-26.
12. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas D. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Expl Dermatol* 2009; 18: 741-9.
13. Rendu F, Gorius JB, Lebret M, Klebanoff C, Buriot D, Griscelli C et al. Evidence that abnormal platelet functions in human Chediak-Higashi syndrome are the results of a lack of dense bodies. *Am J Pathol* 1983; 111: 307-14.
14. Haliotis T, Roder J, Klein M, Ortaldo J, Fauci AS, Herberman RB. Chediak-Higashi gene in humans I: impairment of natural-killer function. *J Exp Med* 1980; 151: 1039-48.
15. Targan S, Oseas R. The "lazy" NK cells of Chediak-Higashi syndrome. *J Immunol* 1983; 130: 2671-4.
16. Certain S, Barrat F, Pastural E, Le Deist F, Goyo-Rivas J, Jabado N et al. Protein truncation test of LYST reveals heterogeneous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2000; 95(3): 979-83.

Correspondencia:
Dr. Armando Quero Hernández
Calz. Porfirio Díaz Núm. 400, Colonia Reforma,
Oaxaca de Juárez, Oaxaca.
68050 Tel. y Fax 019515153181
E-mail: hgquero95@yahoo.com