

## **Síndrome de Chediak-Higashi: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial**

---

Tales Henrique Sousa

### **Resumo**

A Síndrome de Chediak-Higashi é uma doença autossômica recessiva marcada por pancitopenia, hepatoesplenomegalia, albinismo oculocutâneo, neuropatia periférica e infecções recorrentes. Há uma alteração no gene *LYST/CHS1* (responsável pelo tráfico lisossomal), resultando em quimiotaxia e citotoxicidade comprometidas das células fagocitárias e grânulos gigantes nos leucócitos. A expectativa de vida é de cerca de uma década e o transplante de medula óssea é o método de escolha para melhora do quadro clínico.

**Palavras-chave:** Síndrome de Chediak-Higashi; imunodeficiência; albinismo oculocutâneo

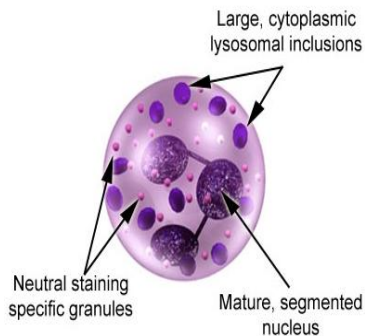
## Introdução

A Síndrome de Chediak-Higashi é uma rara desordem genética, autossômica recessiva, caracterizada por infecções recorrentes, granulações leucocitárias gigantes, neuropatia periférica e albinismo oculocutâneo. A Síndrome de Griscelli e a Síndrome de Hermansky-Pudlak também apresentam albinismo oculocutâneo. Geralmente é diagnosticada na infância e a morte frequentemente ocorre na primeira de infiltração linfoproliferativa medular, mas a sobrevivência na segunda e terceira décadas tem sido relatada. Seus primeiros relatos ocorreram com Beguez Cesar década de vida como resultado de infecção, hemorragia e desenvolvimento ou aceleração (1943), Steinbrinck (1948), Chédiak (1952) e Higashi (1954). O nome, como é conhecido hoje, foi dado por Donohue and Bain (1957), embora Sato (1955) já tenha introduzido parcialmente o nome da doença. Até hoje foram reportados cerca de 200 casos. Essa síndrome também é vista em alguns animais.

## Fisiopatologia

Na Síndrome de Chediak-Higashi ocorre um transporte anormal de proteínas intracelulares. Em um estudo, em 1996, conseguiu-se detectar a alteração gênica responsável pela doença: o gene *LYST* (gene regulador do tráfico lisossômico) ou também chamado *CHS1*, nas bandas 1q42-43. Essa alteração reflete nos lisossomos, que são estruturas que funcionam como centro de reciclagem dentro da célula. Demonstrou-se também a deficiência de catepsina G e elastase nos pacientes portadores de Síndrome de Chediak-Higashi. A catepsina G é um constituinte dos grânulos azurófilos. Já a elastase é uma enzima com uma ação microbicida, com isso o sistema imune fica mais fragilizado (lisossomas de leucócitos e fibroblastos, corpos densos de plaquetas, grânulos azurofílicos de neutrófilos, melanossomas de melanócitos, histiócitos, mastócitos, células de Schwann e epitélio tubular renal), principalmente as células NK (Natural Killer) e neutrófilos (com a dificuldade de processar patógenos), o que é visto nas infecções recorrentes. As células também exibem grânulos gigantes, o que indica a via de síntese comum das mesmas na síndrome. Diáteses hemorrágicas ocorrem em alguns pacientes. O albinismo oculocutâneo, característico da síndrome, ocorre em detrimento da melanina produzida pelos melanossomas, que não é corretamente distribuída na pele, cabelo e olhos. Com isso ocorre hipopigmentação da pele e cabelo, baixa visão, nistagmo e fotofobia. Já os sangramentos e hematomas são devido à alteração ocorrida nos corpos densos das plaquetas e os problemas neurológicos em detrimento de lisossomos anormais nesses tipos de células.

A maioria dos pacientes também sofre uma fase acelerada, que é uma infiltração linfoproliferativa de múltiplos órgãos, semelhante ao linfoma, que ocorre em mais de 80% dos pacientes. Esta fase é precedida por vírus, especialmente por infecção pelo vírus Epstein-Barr (é ponderado que a inabilidade do corpo em combater o vírus possa liderar o estado constante linfoproliferativo). A fase acelerada está associada à anemia, sangramentos, infecções, icterícia, linfadenopatia, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, levando à morte. As infecções mais comuns envolvem a pele, pulmões e o trato respiratório e são geralmente devido à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e algumas espécies de pneumococos.



**Figura 1.** Ilustração de um neutrófilo maduro contendo grânulos azurófilos gigantes. Adaptado de: Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

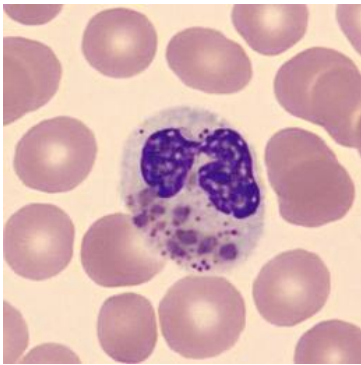
## Diagnóstico

Na Síndrome de Chediak-Higashi os sinais e sintomas, geralmente apresentados pouco após o nascimento, são: adenopatia, afta, gengivite, hiperidrose, brotoeja, icterícia, piodermite severa e extensa, recorrentes infecções sinopulmonares febre e fotofobia.

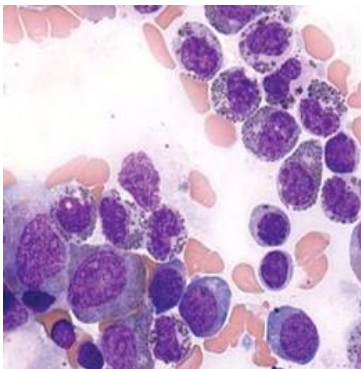
Achados físicos mais comuns incluem marcha anormal, problemas de coordenação motora, convulsões, parestesia, retardo mental, perda progressiva da visão e neuropatia periférica progressiva. Em muitas pessoas com Síndrome de Chediak-Higashi, alterações neurológicas aparecem na fase linfoproliferativa, semelhante ao linfoma. Com o envolvimento neurológico, temos o aparecimento de sinais tais como perda de reflexos profundos, devido à neuropatia periférica, ataxia cerebelar, deficiência intelectual, nistagmo, e o sinal de Babinski. Essa deterioração neurológica progressiva é comum em pacientes que sobrevivem à primeira infância (esses pacientes eventualmente entram numa fase acelerada da doença com infiltração disseminada pelos linfócitos e histiócitos, causando rápido aumento do fígado, baço e nódulos linfáticos e com leucopenia grave e trombocitopenia, o que resulta na morte por infecção ou hemorragia). A forma adulta da Síndrome de Chediak-Higashi manifesta-se entre o final da infância e início da idade adulta e é marcada por várias sequelas neurológicas, incluindo parkinsonismo, demência, degeneração espinocerebelar e neuropatia periférica. Petéquias, hematomas e sangramento gengival podem ocorrer devido ao comprometimento dos fatores da coagulação. Com o envolvimento do epitélio tubular renal, a função renal pode ser comprometida.

No diagnóstico por imagem podem ser feitos ressonância ou tomografia computadorizada cerebral, eletroencefalograma, eletroneuromiografia e teste condução nervosa, afim de se investigar problemas neurológicos. Achados laboratoriais que corroboram para o diagnóstico (para investigar problemas imunológicos) são: hemograma (que pode apresentar granulações gigantes nos leucócitos, pancitopenia), mielograma (apresentando granuações gigantes nos precursores leucocitários), eletroforese de proteínas (hipergamaglobulinemia), teste citoquímico da peroxidase (visíveis grânulos gigantes de peroxidase), D-Dímero (elevado), tempo de sangramento (elevado). Exames moleculares com investigação das diversas mutações no gene *LYST/CHS1* (formadoras de proteínas truncadas) também podem ser feitos. O

diagnóstico pré-natal pode ser feito por biópsia do couro cabeludo do feto e amostras de sangue fetal.



**Figura 2.** Neutrófilo com grânulos gigantes no sangue periférico, bem comum na síndrome de Chediak-Higashi. Adaptado de: <http://blog.cellavision.com>



**Figura 3.** Aspirado de medula óssea com grânulos proeminentes dentro das células precursoras. Adaptado de: <http://www.bloodjournal.org>

## Conclusão

Desde os primeiros relatos até hoje não se encontrou uma cura total da síndrome de Chediak-Higashi. As infecções ocorridas na síndrome de Chediak-Higashi são tratadas com antibióticos e abscessos são drenados cirurgicamente quando necessário. Em alguns pacientes, altas doses de metilprednisolona, com ou sem esplenectomia, foi efetivo. Pacientes que receberam G-CSF conseguiram evitar mais episódios infecciosos dentro de um período de 6 meses. A terapia com vitamina C melhorou a função imunológica e coagulação em alguns pacientes (na fase acelerada da doença a eficácia da vitamina C foi menor). É proposto como tratamento mais efetivo o transplante alogênico de medula óssea (tem maior eficácia quando feito precocemente, antes do aparecimento da fase acelerada da doença), com eficácia em muitos casos. Os sintomas neurológicos e dérmicos não entram completamente em recessão com o transplante de medula óssea, porém o quadro imunológico apresenta recessão. Logo, o aconselhamento genético é a ferramenta mais útil para se prevenir essa desordem genética, com o rastreamento do perfil dos pais (homo ou heterozigotos) nas mutações do gene *LYST/CHS1*.

## Referências

DEMIRKIRAN O, UTKU T, URKMEZ S, DIKMEN Y. Chediak-Higashi syndrome in the intensive care unit. **Paediatr Anaesth.** Aug 2004;14(8):685-8

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica.** 4ª ed. Editora Guanabara Koogan, 2006.

NOWICKI R, SCZARMACH S. Chediak-Higashi Syndrome. **eMedicine**, 2009.

DONOHUE, W. L., BAIN, H. W. Chediak-Higashi syndrome, a lethal familial disease with anomalous inclusions in the leukocytes and constitutional stigmata: report of a case with necropsy. **Pediatrics** 20: 416-430, 1957.

KANJANAPONGKUL S. Chediak-Higashi syndrome: report of a case with uncommon presentation and review literature. **J Med Assoc Thai.** Apr 2006;89(4):541-4.

CERTAIN S, BARRAT F, PASTURAL E, ET AL. Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. **Blood.** Feb 1 2000;95(3):979-83.

<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/chediak-higashi-syndrome>

<http://emedicine.medscape.com/article/1114607-overview#a0104>

FUKAI K, OH J, KARIM MA, ET AL. Homozygosity mapping of the gene for the Chediak-Higashi syndrome to 1q42-q44 in a segment of conserved synteny that includes the mouse beige locus (bg). **Am J Hum Genet.** 1996;59:620-624.

BEGUEZ-CESAR, A. B. Neutropenia cronica maligna familiar con granulaciones atipicas de los leucocitos. **Bol. Soc. Cubana Pediat.** 15: 900-922, 1943

HIGASHI, O. Congenital gigantism of peroxidase granules: the first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase. **Tohoku J. Exp. Med.** 59: 315-332, 1954.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/214500>.

TARDIEU, M., LACROIX, C., NEVEN, B., BORDIGONI, P., DE SAINT BASILE, G., BLANCHE, S., FISCHER, A. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. **Blood** 106: 40-42, 2005.

EAPEN M, DELAAT CA, BAKER KS, CAIRO MS, COWAN MJ, KURTZBERG J, STEWARD CG, VEYS PA, FILIPOVICH AH. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. **Bone Marrow Transplantation.** 2007;39(7):411-5. Epub 2007 Feb 12.

BLUME RS, WOLFF SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. **Medicine (Baltimore)**. 1972;51:247-80.

HUGHES, DA. "Effects of dietary antioxidants on the immune function of middle-aged adults.". *The Proceedings of the Nutrition Society* 58 (1): 79-Ganz, T., Metcalf, J. A., Gallin, J. I., Boxer, L. A., Lehrer, R. I. Microbicidal/cytotoxic proteins of neutrophils are deficient in two disorders: Chediak-Higashi syndrome and 'specific' granule deficiency. **J. Clin. Invest.** 82: 552-556, 1988.

SATO, A. Chediak and Higashi's disease: probable identity of 'a new leucocytal anomaly (Chediak)' and 'congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi)'. **Tohoku J. Exp. Med.** 61: 201-210, 1955.