

Síndrome de Chediak-Higashi en fase acelerada, en un lactante

(Chediak-Higashi syndrome in an infant. A case in accelerated phase)

Norberto Sotelo-Cruz,* Gilberto Covarrubias-Espinoza,**
Rebeca Gómez-Rivera,*** María José García****

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es un padecimiento congénito raro que se transmite de manera autosómica recesiva; se manifiesta en la infancia temprana por albinismo oculocutáneo y pelo plateado, con infecciones bacterianas y virales por inmunodeficiencia, secundaria a alteraciones estructurales y funcionales de los leucocitos; las particularidades estructurales pueden identificarse al microscopio en un frotis de sangre periférica.

Caso clínico. Aquí se presenta el caso de una lactante hospitalizada por padecer infecciones repetidas. Sus características fenotípicas eran las de una lactante menor con el pelo "plateado" y hepatoesplenomegalia; en un frotis de sangre periférica se observaron los neutrófilos con gránulos gigantes; en la médula ósea se observó hemofagocitosis. Con esta información se afirmó la sospecha de que se trataba de un SCH en fase acelerada. Recibió inmunoglobulina intravenosa y filgastrim, sin respuesta favorable al tratamiento, falleciendo 16 días después.

Conclusión. Los datos clínicos descritos en esta niña y la presencia de gránulos gigantes en los neutrófilos, observados en un frotis de sangre periférica, orientan al diagnóstico. Las infecciones en estos niños, inducen la fase acelerada de la enfermedad y el tratamiento electivo es la administración de inmunoglobulina intravenosa.

Palabras clave: Síndrome de Chediak-Higashi, inmunoglobulina intravenosa, neutrófilos, gránulos gigantes.

SUMMARY

Introduction. The Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare childhood autosomal recessive disorder; the patients showed, hypopigmentation of the skin, eyes and hair (silvery hair); they suffered repetitive infections for secondary immunodeficiency, due to structural and functional changes in the leucocytes; at the smear blood observation it is possible identify some characteristic granules in the neutrophil cells.

Clinical case. Female infant with diarrhea, fever, otitis, (silvery hair), hepatosplenomegaly and peripheral smear blood with giant granules in neutrophils and hemophagocytosis in bone marrow; the diagnostic done was a CHS in an accelerated phase. She received treatment with intravenous immunoglobulin and filgastrim but she died.

Conclusion. The clinical features described and the changes in neutrophil cells are important for the diagnosis, the infections induced the accelerated phase; the intravenous immunoglobulin are used in the treatment. These patients had a poor prognosis.

Key words: Chediak-Higashi syndrome, intravenous immunoglobulin, accelerated phase, granules in neutrophils.

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es una deficiencia inmune de carácter autosómico recesivo en la que se afecta la función de varios sistemas orgánicos, especialmente la función de los leucocitos. Si bien en 1943 y en 1948 aparecen las primeras descripciones clínicas, corresponde a Chediak (1952) y a Higashi

(1954) hacer la descripción con la que, hasta ahora, se le distingue.¹⁻³

Las características clínicas que distinguen a estos pacientes son: hipopigmentación de la piel, ojos y pelo (que adquiere un color plateado); las infecciones en ellos son frecuentes, puede encontrarse hepatoesplenomegalia, equimosis de fácil aparición en la piel y neuropatía periférica. En algunos casos el laboratorio informa la presencia de neutrófilos con gránulos gigantes en la sangre periférica; el examen microscópico del cabello permite apreciar acúmulo anormal de mielina.^{4,5} En cuanto a su fisiopatogenia se ha documentado que hay un defecto en las proteínas de transporte in-

* Jefe de Medicina Interna.

** Jefe del Servicio de Oncología.

*** Residente de II año de Oncología Pediátrica.

**** Residente de I año de Pediatría Médica.

tracelular; el gen de la enfermedad codifica en las bandas de los cromosomas Ig 42-43 para un polipéptido de 3,801 aminoácidos, expresado éste en el citoplasma de las células de diversos tejidos que puede representar una anomalía en el tránsito de proteínas en los organelos, alterando la síntesis, mantenimiento y almacenamiento de éstas en los gránulos secretorios de varios tipos de células.

Los lisosomas de los leucocitos y fibroblastos, cuerpos diversos en las plaquetas, gránulos azurófilos en los neutrófilos, melanosomas y melanocitos, células foliculares tiroideas y tubulares renales,¹⁻⁵ en todas las células y estructuras celulares se manifiestan irregularidades morfológicas, lo que indica un camino común en la síntesis de los organelos responsables de los depósitos característicos del SCH, que dificultan la función de éstos, lo que es evidente en leucocitos polimorfonucleares: en cuanto a la actividad de sus microtúbulos ochenta por ciento de los enfermos con el SCH desarrollan formas graves, no malignas, con intensa reacción linfocito-histocitaria e infiltración linfóide de varios órganos; esto generalmente desencadena procesos infecciosos que conducen a los pacientes a lo que se conoce como **fase acelerada** del SCH; en este informe se describen los hallazgos obtenidos durante esta fase en un lactante.³⁻⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de sexo femenino, de 4 meses de edad y con 7,700 g de peso y 63.5 cm de longitud, que ingresa al hospital con una enfermedad de ocho días de evolución, caracterizada por fiebre, diarrea, deshidratación, anemia, trombocitopenia y hepatomegalia, después de haber iniciado un episodio de faringitis y oti-



Figura 1. Se aprecia coloración plateada del pelo en lactante femenino de tres meses.

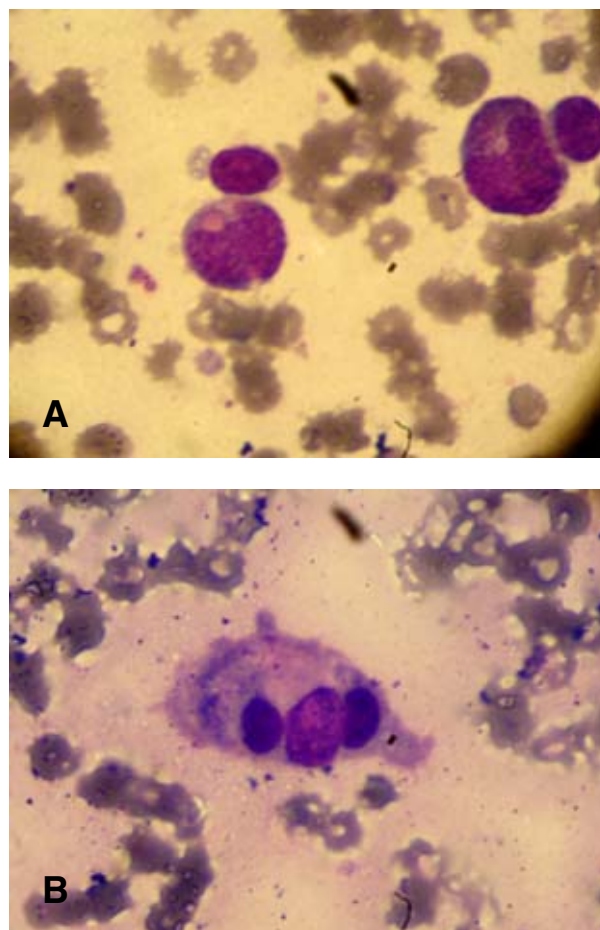


Figura 2. Con microscopio de luz en médula ósea se observan: **a)** Inclusiones lisosomales en granulocitos. 100 x 10 (Inmersión). **b)** Se observa hemofagocitosis intensa, en acercamiento fagocitosis de linfocitos. 100 x 10 (Inmersión).

tis, por lo que fue tratada con antibióticos sin mostrar mejoría, razón por la cual fue referida al hospital.

En el examen físico se le observó en malas condiciones generales, pálida, con hepatoesplenomegalia; su hígado se le palpaba a 6 cm por abajo del borde costal y el bazo a 4 cm; su cabello mostraba un color plateado, (Figura 1). Tenía ictericia (++) y el laboratorio confirmó la anemia y la trombocitopenia; además se le encontró leucopenia y neutropenia severas (Cuadro 1).

A los cinco días de estancia en el hospital se consideró, como diagnóstico de presunción, leucemia linfoblástica aguda, por lo que fue transferida al Servicio de Oncología. En frotis de sangre periférica se encontró que tenía anisocitosis (+); la serie blanca registró: linfocitos 90%, monocitos 7%, segmentados 3%, blastos 3%, en tanto que las plaquetas eran de morfología normal aunque disminuidas (+++). Se descarta la posibi-

Cuadro I. Estudios de laboratorio.

Fecha	05/08	06/08	07/08	08/08	10/08	12/08	13/08	14/08	15/08	16/08	17/08	18/08	19/08
Hematológicos/pruebas de coagulación													
Leucocitos (mm ³)	6.2	2.2		0.9	0.75	1.1		1.71			1.32	0.79	
Neutrófilos (%)	6	9			2.7	14.7		0			0.7	2.5	
Linfocitos (%)	94	88			92	85.3		91.2			95.5	93.7	
Hemoglobina (g/d)	4.8	7.9		9.4	13.8	10.5		10.2			8.4	13.9	
Hematócrito (%)	15.1	24.4		27.7	42.2	32.2		31.5			26.1	41	
Plaquetas (mm ³)	7	22		5	5	6		5			10	8	
TP (segundos)	15.6			15.2	15.9	12		18.6					31.5
TPT (segundos)	27.3			37.3	53.4	24.7		43.7					48.1
VSG (mm/h %)	36			10	4	12						7	
Reticulocitos (%)		0.2									0.4		
Química sanguínea													
Ac. úrico (mg/dL)	4												
Na (Meq/dL)	132.4			103.5		137	129.5	129.1			129.7		131.6
K (Meq/L)	4.29			4.49		2.7	3.52	4.71			4.36		3
Cl (Meq/L)	105.6			103.5		97.8	89.5	92.7			91.9		100.8
Ca (mg/dL)	8.4			8.6		8.4	8.1	9.1			9.1		8.3
PT (g/L)	5.6			6.3				5.5					6.8
Albumina g/L	3.3			4.3				3.9					3.6
TGO (U/L)	31			179				235	189		229		196
TGP (U/L)	17			27				50	40		40		24
F. alcalina (U/L)	182			363				237	205		256		
DHL (U/L)	977			1,184				1,263	1,199		1,160		
BT (mg/dL)	0.7												12.3
BD (mg/dL)	0.2												9.2
Bl (mg/dL)	0.5												3.1
Fibrinógeno (mg/dL)									131		122		50
Ferritina (ng/mL)									10,100		16,100		
Triglicéridos (mg/dL)									308		454		
Inmunología													
Coombs dir		Neg											
PCT (ng/mL)			< 0.1	10	9.34				0.83			1.33	
LCR (ng/dL)		Claro											
Glu		34											
Prot		40											
Cel		2											
Gram		Neg											
Coag		Neg											
IgA (mg/dL)					127								
IgG (mg/dL)					1,026								
IgM (mg/dL)					75								
IgE (mg/dL)					85.09								
RPR (TiT)													
VIH (TiT)													
AgSHB (TiT)													
VHA (TiT)													
PCR (mg/L)													48.2
TORCH (TiT)													IgG (+) CMV, Toxo, Rub
Otras pruebas													
Cloruro férrico colorimétrico											Neg		
Amonio (umol/L)													68

lidad de un proceso linfoproliferativo, al encontrar en el aspirado de la médula ósea una fagocitosis importante y la presencia de granulocitos hipogranulares, con algunas inclusiones basofílicas gruesas y mielosupresión, tanto de la serie granulocítica como de la roja (Figura 2).

Con toda esta información se planteó que pudiera tratarse de uno de los siguientes síndromes: de Griselli, Elejalde, de Chediak-Higashi o del denominado hemofagocítico. Se solicita valoración del paciente por el Servicio de Medicina Interna, que considera el síndrome de SCH, por lo que recibe múltiples transfusiones de paquete globular, plasma fresco congelado, crioprecipitados y concentrados plaquetarios. La niña persistía febril, sin foco infeccioso aparente; posteriormente manifestó flebitis en el sitio de la punción venosa central y tuvo una crisis convulsiva aislada.

Al décimo día de ingreso fue transferida al Servicio de Medicina Interna para continuar su estudio; se le tomó muestra de sangre para nuevo frotis periférico, para buscar neutrófilos con gránulos gigantes (Figura 3). Por la sonda orogástrica se apreció drenaje moderado en "pozos de café" y su piel con tinte icterico. En la revisión del caso se consideró que la niña se encontraba en la fase acelerada del síndrome de Chediak-Higashi, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulina endovenosa a razón de 400 mg/kg/día por 5 días, además de ceftazidima-vancomicina. Se valoró también por el Servicio de Hematología, quienes estuvieron de acuerdo con el diagnóstico e indicaron continuar su manejo con gammaglobulina a dosis altas, y transfusiones de plasma fresco, crioprecipitados, e indicaron la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos: FEC, Filgstrim 10 ug/kg/día (80 µg diluido en solución salina cada 4 horas).

Después de cuatro días con este tratamiento la niña no mostraba una respuesta favorable, por lo que es valorada por el Servicio de Infectología que hace notar que la infección persiste, por lo que modifica el esquema de antibióticos, indicándole cefepime-vancomicina; se considera además administrarle un antimicótico sistémico (fluconazol). Se le encuentra con ascitis, por lo que se solicita punción abdominal; se le extraen 80 mL y se envía a cultivo.

Un día después la respuesta de la paciente es desfavorable: el desarrollo de ascitis y la hepatoesplenomegalia comprometían su mecánica ventilatoria, mostrando datos de encefalopatía, falla hepática y sangrado a todos los niveles. Se agrega un hepatoprotector y medidas antiamonio (lactulosa, neomicina, acetilcisteína). Presenta crisis convulsivas, tonico-clónicas y desaturación del oxígeno hasta 64%, por lo que se decide su

intubación electiva. Sin embargo, a pesar del manejo ventilatorio presenta bradicardia y después paro cardiorrespiratorio que no es posible revertir con maniobras de reanimación avanzada, hasta su defunción.

DISCUSIÓN

Los hallazgos físicos como albinismo oculocutáneo y cabello color plata pueden ser indicio de esta enfermedad en etapas tempranas de la vida; las infecciones recurrentes en piel e infecciones bacterianas severas son consecuencia de la función anormal de los leucocitos poliformonucleares; la hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía se manifiestan de manera variable y generalmente coinciden con procesos infecciosos, lo que tiene especial importancia cuando se desarrollan de manera acelerada. Estos datos clínicos fueron observados en el caso que aquí se relata.

El diagnóstico diferencial debe considerar otros síndromes que pueden cursar con albinismo, como el síndrome de Griselli tipo I,^{8,9} que manifiesta albinismo, pelo y pestañas plateadas, hepatoesplenomegalia, además de ataxia, crisis convulsivas, espasticidad e inmunodeficiencia. Esta es una enfermedad autosómica recesiva, por un defecto del gen RAB27A, que da lugar al desarrollo de una activación anormal de los linfocitos T y los macrófagos, de manera incontrolada. Se le conoce también como síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica, que puede ser de evolución fatal.

El otro padecimiento considerado en el diagnóstico diferencial fue el síndrome de Elejalde; se trata de un padecimiento autosómico recesivo con disfunción del sistema nervioso (hipotonía, crisis convulsivas, retardo mental); incluye también pelo plateado y piel

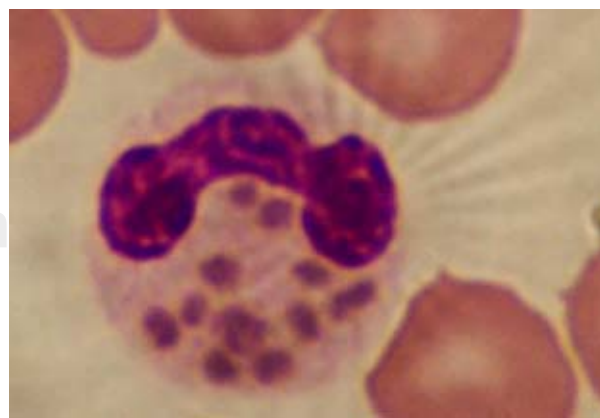


Figura 3. En frotis de sangre periférica se observan neutrófilos con gránulos gigantes 100 x 10 (Inmersión).

color bronceado (más notable en las zonas expuestas al sol) nistagma, diplopía y ceguera congénita, pero estos enfermos no muestran inmunodeficiencia.^{10,11} En este caso fueron considerados ambos síndromes, pero las manifestaciones clínicas y los hallazgos en la sangre periférica correspondieron al SCH y por su evolución clínica la evidencia de proceso infeccioso, la hepatoesplenomegalia, la afectación hematológica y los cambios registrados en médula ósea fueron interpretados en términos que se encontraban en una fase clínica acelerada. Ya se ha descrito que en esta fase suelen acontecer infecciones de origen viral o bacteriana. Por otro lado, se sabe que en esta fase hay un defecto en la vía del CTLA-4; además, la activación de linfocitos T CD28 unidos a B7.1 (DC80) y B7.2 (CD86) de células presentadoras del antígeno CTLA-4 o CD152, que se unen a B 7.1 y B 7.2. A diferencia de los CD28, esta molécula envía señales para la inhibición de los linfocitos T para que no se expresen en la superficie celular de éstos, que al no ser regulados evolucionan a un síndrome linfoproliferativo, el que se expresa con hepatoesplenomegalia y adenomegalia, que coinciden con leucopenia severa y trombocitopenia.^{5,12,14}

En cuanto al tratamiento, se ha recomendado que en la fase acelerada se usen inmunomoduladores, como la inmunoglobulina intravenosa (a dosis de 100-600 mg/kg cada 24 horas por 4 días o dosis única de 1 g/kg); también se emplea interferón alfa 2a y 2b: a dosis de 9 µg por vía subcutánea, 3 veces por semana por 24 semanas, y vincristina IV a dosis de 1.4 mg/m² de superficie corporal semanalmente por cuatro semanas y vinblastina a dosis de 3 a 12 mg/m² aumentando la dosis progresivamente, administrándola también semanalmente por vía endovenosa por 4 semanas.

De las drogas que se utilizan en la fase acelerada, el interferón es la que tiene una acción directa sobre el proceso proliferativo. Aunque su mecanismo aún no se aclara con respecto a la vincristina y vinblastina aparentemente su efecto puede contribuir a decrecer la función de las células reticuloendoteliales y favorece el incremento en la producción de plaquetas. En cuanto a las inmunoglobulinas, éstas inhiben, en algunos pasos, la reacción inmune; también neutralizan anticuerpos circulantes mediante anticuerpos anti-idiotipos y disminuye la acción de las citocinas proinflamatorias, bloquea los receptores de los macrófagos, induce la supresión de células T y B, y aumenta las células T supresoras. De esta manera favorece el control de infecciones, junto al uso de antimicrobianos y drogas antivirales; en algunos casos se ha empleado prednisona y se ha hecho esplenectomía, con pobres resulta-

dos; algunos investigadores plantean que el tratamiento definitivo para estos pacientes es el trasplante de médula ósea.^{4-6,14-16}

En este caso es posible que el empleo del factor estimulador de colonias (Filgastrim), tratando de mejorar la neutropenia, no tenga el efecto deseado por la hemofagocitosis intensa, por lo que cabe pensar que, por la naturaleza del padecimiento, su utilidad es limitada.^{16,17} Tampoco se observó mejoría con los inmunomoduladores, lo que puede obedecer a que se trataba de una niña de cuatro meses con el SCH en la fase acelerada con una evolución fatal.^{5,14-16}

Referencias

1. Shiflett SL, Kaplan J, Word DM. Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of liposomes and lysosomes related organelles. *Pigments Cell Res* 2002; 15(4): 251-7.
2. Word DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2002; 2(5): 469-77.
3. Blume RS, Wolf SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and review of the literature. *Medicine* 1972; 51: 247-80.
4. Berron-Pérez R, Yamazaki-Yakashimoda MA, Espinoza-Rosales F, Hernández-Bautista V, Ortega-Martell JA. Tratamiento de la fase acelerada del síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 297-301.
5. Nowicki R, Szarmach D. Chediak-Higashi syndrome 2007 (march) e-Medicine. 1-9. <http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/checkreg@em/checkreg?>
6. Brahm HS, Holland S. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1327-8.
7. Cos-Padron Y, Torres-Leyva I, Marsan-Suárez V, Macías-Abraham I. Defectos en la fagocitosis, aspectos clínicos y moleculares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20 (1): 1-10.
8. Griscelli C, Prunieras M. Pigment dilution and immunodeficiency: a new syndrome. *Int J Dermatol* 1978; 17(10): 788-91.
9. Rath S, Jain V, Marwaha RK, Trehan A, Rajes HLS, Kumar V. Griscelli syndrome. *Indian J Pediatr* 2004; 71(2): 173-5.
10. Elejalde BR, Valencia A, Gilberto EF. Neuroectodermal melanolyosomal disease: an autosomal recessive pigment mutation in a man. *Am J Hum Genet* 1977; 29: 39A.
11. Duran-McKinster C, Rodríguez-Jurado R, Ridaura C, De la Luz Orozco-Covarrubias M, Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. Elejalde syndrome a melanolyosomal neurocutaneous syndrome: clinical and morphological findings in 7 patients. *Arch Dermatol* 1999; 135(2): 182-6.
12. Singh RP, Gupta P, Satendra A. Chediak-Higashi syndrome accelerated phase. *Indian J Pediatr* 1994; 31: 446-8.
13. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical molecular, and biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999; 68(2): 283-303.
14. Barrat F, Le Diest F, Benkerrow M. Defective CTLA-4 cycling pathway in Chediak-Higashi syndrome: a possible

- mechanism for deregulation of T lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 8650-60.
15. Kazatchkine M, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
16. Lian JS, Lum Y, Tsai MJ et al. Bone marrow transplantation from and HLA-Matched unrelated donor for treatment of Chediak-Higashi syndrome. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(6): 499-502.
17. Dale DC, Bonella MD, Davis MD. A randomized controlled phase III, trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81: 2496-2502.
18. Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim: A review og its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drug* 1994; 48: 731-60.

Correspondencia:
Dr. Norberto Sotelo Cruz
Jefe de Medicina Interna
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Reforma Núm. 355 Norte,
Col. Ley 57, 83100
Hermosillo, Sonora, México
norbertosotelo5@hotmail.com