

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Chediak-Higashi: reporte de un caso

Chediak-Higashi syndrome: case report

Nancy Grández¹, Tania Rios², Arturo Gonzales², Horacio Polo², Carla Meca²

RESUMEN

El síndrome de Chediak-Higashi es un raro trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por albinismo parcial, infecciones piógenas a repetición, hepatoesplenomegalia, alteraciones de sistema nervioso y gránulos gigantes en diferentes células (leucocitos, linfocitos y melanocitos), que comprometen la vida del paciente. Para hacer el diagnóstico es necesario el estudio de sangre periférica y médula ósea. El estudio microscópico del pelo también contribuye al mismo. Se presenta el siguiente caso clínico de un lactante de 10 meses con albinismo parcial, alteraciones neurológicas, pancitopenia y sepsis con foco abdominal.

Palabras clave: Síndrome de Chediak-Higashi, Hipomelanosis.

SUMMARY

Chediak-Higashi syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by oculocutaneous albinism, recurrent pyogenic infections, hepatosplenomegaly, neurological symptoms and giant granules in many cells (leukocytes, lymphocytes and melanocytes) that compromise the patient's life. The diagnosis is based on morphological examination of peripheral blood and bone marrow. Light microscopic examination of hair also contributes to it. We present the following case of a 10-month infant with hypomelanosis, neurological symptoms, pancytopenia and sepsis due to intestinal infection.

Key words: Chediak-Higashi syndrome, Hypomelanosis.

INTRODUCCION

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es un raro desorden genético que se caracteriza clínicamente por una dilución pigmentaria. El primer caso fue descrito en 1943 por Moises Chediak, quien describió los hallazgos hematológicos, y por Ototaka Higashi, quien reportó los gránulos conteniendo peroxidasa que se encuentran en células de la serie mieloide y en linfocitos, los cuales son patognomónicos de la enfermedad¹.

La piel es característicamente clara, pero puede haber zonas pigmentadas que le dan un aspecto bronceado, la hipopigmentación ocular puede causar fotofobia y son comunes el estrabismo y el nistagmo. El pelo suele tener una coloración plateada. También se acompaña de deficiencia inmune fagocítica severa, tendencia al sangrado, enfermedades piógenas recurrentes, alteraciones neurológicas progresivas y una muerte temprana por un síndrome hemofagocítico tipo linfoma^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de diez meses de edad, natural y procedente de Pisac (Cuzco). Inicia su enfermedad cinco meses antes de su ingreso con cambio de coloración de zonas fotoexpuestas, el cual fue aumentando progresivamente. Tres meses después se agrega cuadro diarreico agudo con fiebre y dolor abdominal, el cual no mejora con tratamiento antibiótico. El paciente es llevado al centro de salud de Pisac en donde le encuentran esplenomegalia, motivo por el cual es transferido al Hospital Regional del Cuzco. En dicho nosocomio se le realiza una TAC que muestra imagen compatible con tumor esplénico, ante lo que se decide realizar una laparotomía exploratoria y resección parcial del bazo. Posteriormente cursa con obstrucción intestinal por bridas y adherencias. Se decide la transferencia del paciente al hospital San Bartolomé para estudio.

Entre los antecedentes de importancia, el paciente es producto de tercera gestación, sin interurrencias durante la

¹ Médico dermatólogo, Hospital San Bartolomé. Lima-Perú.

² Médico pediatra, Hospital San Bartolomé. Lima-Perú.

misma, nacido de parto eutócico, de padres no consanguíneos. Con respecto al desarrollo psicomotor, presentó control cefálico a los cuatro meses, control torácico a los seis meses, con apoyo hasta la fecha. Desde los seis meses presenta nistagmus horizontal bidireccional.

Al examen físico se encontró paciente el mal estado general, regular estado de hidratación y nutrición. En piel se observó palidez marcada, coloración marrón oscura en cara, brazos y pies (**Fotografía 1**), así como cabello color cenizo (**Fotografía 2**). A nivel de ojos se apreciaban escleras pálidas y nistagmus horizontal bidireccional; abdomen blando, con RHA aumentados, hígado a 3cm DRCD y bazo a 5cm DRCL. A nivel neurológico el paciente se presentaba hipoactivo, reaccionaba a estímulos, con tono muscular disminuido y fontanela anterior amplia de 3.5x4cm.



Fotografía 1. Se observa la coloración marrón oscura en cara que contrasta con la piel no fotoexpuesta de abdomen. Además el abdomen se encuentra globuloso por la visceromegalia.



Fotografía 2. Cabello cenizo.

En la **Tabla I** apreciamos los resultados de los exámenes auxiliares hematológicos realizados al paciente durante su hospitalización. El paciente ingresa con anemia y plaquetopenia marcadas, las cuales mejoran parcialmente con transfusiones seriadas. Sin embargo, el día 15 de su internamiento, la hemoglobina nuevamente desciende; se observa también descenso en el recuento leucocitario.

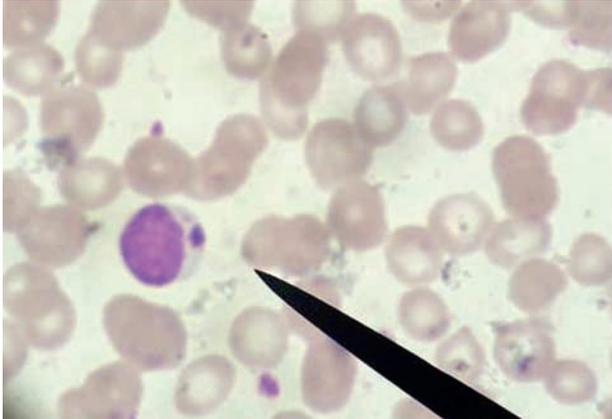
Tabla I. Exámenes auxiliares realizados durante internamiento.

	Día1	Día 2	Día 4	Día 15
Hemograma				
Leucocitos	4 200/mm ³	4 700/mm ³	5 200/mm ³	2 650/mm ³
Abastoados	0%	0%	5%	0%
Segmentados	28	50%	14%	26%
Monocitos	1%	2%	1%	6%
Linfocitos	71%	46%	80%	67%
Hemoglobina	6.3g/dl	8.5 g/dl	11.9 g/dl	9.6 g/dl
Plaquetas	53 000/mm ³	80 000/mm ³	170 000/mm ³	300 000/mm ³
Protrombina	22.5"; INR 1.96	16.9"		
PTTA	80.8" (VN:22-43)	53.7"		
Prot C reactiva	256mg/dl			
TGO	40U/L			
TGP	14 U/L			
Glucosa	167mg/dl			
Urea	31 mg/dl			
Pruebas TORCHS	Negativo			

El examen de heces dio positivo para sustancias reductoras y se observaron más de 100 leucocitos por campo. En el estudio de anatomía patológica de bazo se apreció congestión esplénica, histiocitos con material fagocitado correspondiente a mucopolisacarido neutro PAS diastasa. En la microscopia óptica del pelo destacó la presencia de gránulos marrón oscuro distribuidos de manera regular en todo el tallo piloso, de mayor tamaño que el pelo normal, compatible con síndrome de Chediak-Higashi (**Fotografía 3**). Finalmente en el frotis de sangre periférica notamos presencia de inclusiones granulares a nivel de linfocitos (30%), monocitos (30%) y neutrófilos (14%), además de macroplaquetas, aunque dentro de un recuento normal (**Fotografía 4**); hallazgos todos compatibles con un síndrome de Chediak-Higashi.



Fotografía 3. Gránulos marrón oscuro en tallo piloso, mayores de lo normal.



Fotografía 4. Frotis de sangre donde se observan gránulos citoplasmáticos gigantes dentro de linfocitos.

DISCUSION

El síndrome de Chediak-Higashi (OMIM 214500) es un desorden sistémico muy raro, de herencia autosómica recesiva. Se reporta consanguinidad frecuentemente. El gen comprometido es CHS1/LYST ubicado en el cromosoma 1q42-43 que participa en la regulación del transporte lisosomal, el cual cuando se altera, causa una fusión aberrante de organelas, observándose gránulos gigantes dentro de varias vesículas como lisosomas, melanosomas, gránulos citosólicos y cuerpos densos plaquetarios de diferentes tejidos, siendo el hallazgo diagnóstico del SCH³⁻⁶.

Se distinguen tres fenotipos. El más común (85-90%) es la forma infantil severa en la cual los pacientes desarrollan una fase acelerada. Cerca del 10 al 15% desarrolla una forma clínica leve que sobrevive a la adultez y cursan con alteraciones neurológicas progresivas, frecuentemente con desenlace fatal, pero con ausencia de infecciones. La forma intermedia es la forma más rara, llamada adolescente se presenta con hipopigmentación, retardo del desarrollo e infecciones recurrentes sin evidencia de la fase acelerada^{6,7}.

Las manifestaciones dermatológicas incluyen la dilución pigmentaria leve-severa de la piel, cabello y ojos. La piel es clara e hiperpigmentada en zonas fotoexpuestas. El cabello, las cejas y pestañas tienen un color gris metálico. La coloración del iris varía de azul a marrón y se acompaña de fotofobia, estrabismo y nistagmus^{4,6}.

Los melanosomas de estos pacientes se encuentran en número normal y con actividad tirosinasa presente, pero tienen melanosomas gigantes que son absorbidos y transferidos a los queratinocitos con gran dificultad resultando en hipopigmentación. Existen también grandes inclusiones intracelulares en todas las líneas celulares granulocíticas incluyendo neutrófilos, monocitos y linfocitos⁵. En los neutrófilos estas inclusiones contienen gránulos específicos

y azurofílicos que poseen enzimas líticas para la defensa del huésped. Estos gránulos gigantes no pueden descargar las enzimas en las vacuolas fagocíticas impidiendo la destrucción bacteriana. Además tienen una función citosólica defectuosa en las células T Natural Killer y una migración neutrofílica y monocítica lenta^{4,5,8}.

Los pacientes con SCH presentan infecciones recurrentes de piel, tracto respiratorio alto y pulmones, siendo los agentes etiológicos más frecuentes *S. aureus* y *S. pyogenes*. Sin embargo, cabe resaltar que en nuestro paciente el foco infeccioso fue el abdominal, por el cual tuvo que recibir tratamiento antibiótico de manera prolongada. También suelen desarrollar neuropatías craneales y periféricas progresivas (debilidad muscular, pérdida sensorial, EEG anormal y convulsiones). A este nivel los gránulos gigantes se observan en células de Schwann y astrocitos⁷. Los pacientes que sobreviven a las infecciones y a las alteraciones neurológicas tienen riesgo alto de desarrollar la fase acelerada, la que se caracteriza por una infiltración linfocítica difusa de hígado, bazo, ganglios y médula ósea con un desenlace fatal que ocurre generalmente antes de los 10 años^{1,4,7}.

Cuando el paciente ingresó al Hospital San Bartolomé cursaba con un cuadro clínico compatible con esta fase acelerada, por lo que recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro y varias transfusiones. Cursando además con un síndrome emético secundario a su cuadro de obstrucción intestinal por bridas y adherencias.

El diagnóstico de SCH se basa en el examen morfológico de sangre periférica y médula ósea, buscando la presencia de los gránulos intracitoplasmáticos gigantes en células de la línea mieloide y linfocitos. La microscopía de luz del pelo también nos es de ayuda y nos permite diferenciarlo de otras enfermedades similares como el síndrome de Griscelli (SG)^{4,9}.

El manejo de la inmunodeficiencia crónica comprende el tratamiento de las infecciones recurrentes con antibióticos. Se ha reportado el uso de ácido ascórbico a altas dosis que mejora la función del neutrófilo y la muerte intracelular. El uso de vincristina, prednisona y ciclofosfamida han inducido remisión temporal del cuadro. Sin embargo, el trasplante de médula ósea es el único que lleva a la curación de las manifestaciones hematopoyéticas; reportes de niños que recibieron trasplante alogénico indican una evolución satisfactoria del cuadro clínico².

En cuanto al diagnóstico diferencial de los síndromes de cabello plateado tenemos el síndrome de Griscelli, enfermedad autosómica recesiva que también tiene manifestaciones de dilución pigmentaria, alteraciones neurológicas, inmunodeficiencias celulares y humorales y una fase acelerada de infiltrado linfocítico en diferentes órganos. A nivel dermatológico, se diferencia del SCH porque, en la microscopía de luz del pelo, se observan gránulos de melanina de diferente tamaño y localizados en

la zona medular, que además carecen de las granulaciones gigantes en los leucocitos^{8,10}. Existe tres tipos que comparten el mismo fenotipo dermatológico, el SG tipo 1 llamado también enfermedad de Elejalde, que cursa con alteraciones neurológicas progresivas y severas, sin fase acelerada. En el tipo 2 el paciente desarrolla infecciones a repetición y hace un síndrome hemofagocítico letal. El SG tipo 3 se caracteriza por tener sólo las manifestaciones dermatológicas^{4,9,11}.

CONCLUSION

El SCH es una entidad rara, que siempre debe tenerse presente en pacientes que cursan con hipomelanosis congénita, infecciones a repetición y problemas neurológicos. El diagnóstico es relativamente sencillo y no requiere de exámenes costosos. Dado el desenlace fatal de la enfermedad, el diagnóstico oportuno permite realizar las acciones necesarias para mejorar el pronóstico de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTRONE W, BOISSY R, GAHL WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 1999;68(2):283-303.
2. FITZPATRICK T, EISEN A, WOLF K, FREEDBERG I, AUSTEN F. *Dermatología en Medicina General.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. Capítulo 156, Trastornos de la pigmentación; p.1021-3
3. MÖTTÖNEN M, LANNING M, BAUMANN P, SAARINEN-PIHKALA U. Chediak-Higashi syndrome: four cases from Northern Finland. *Acta Paediatr.* 2003 92(9):1047-51.
4. VALENTE NY, MACHADO MC, BOIGGIO P, ALVES AC, BERGONSE FN, CASELLA E, et al. Polarized light microscopy of hair shafts aids in the differential of Chediak-Higashi and Griscelli-pruneiras syndromes. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(4):327-32.
5. DESSINIOTI C, STRATIGOS A, RIGOPOULUS D. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol.* 2009;18(9):741-9.
6. WESTBROEK W, ADAMS D, HUIZING M, KOSHOFFER A, DORWARD H, TINLOY B, et al. Cellular defects in Chediak-Higashi syndrome correlate with the molecular genotype and clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(11):2674-7.
7. MAARI CH, EICHENFIELD LF. Congenital generalized hypomelanosis and immunodeficiency in a black child. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(2):182-5.
8. BARAK Y, NIR E. Chédiak-Higashi syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1987;9:42-55.
9. CAHALI JB, FERNANDEZ SA, OLIVEIRA ZN, MACHADO MC, VALENTE NS, SOTTO MN. Elejalde syndrome: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(4):479-82.
10. KHARKAR V, PANDE S, MAHAJAN S, DWIWEDI R, KHOPKAR U. Griscelli syndrome: a new phenotype with circumscribed pigment loss? *Dermatol Online J.* 2007;13(2):17.
11. SCHEINFELD NS. Syndromic albinism: a review of genetics and phenotypes *Dermatol Online J.* 2003;9(5):5.