

Caso 7

ENFERMEDAD DE CHÉDIAK-HIGASHI CON EVOLUCIÓN FAVORABLE DESPUÉS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE NO EMPARENTADO

P. BASTIDA VILÁ, A. LLORT SALES, T. OLIVÉ OLIVERAS Y J.J. ORTEGA ARAMBURU
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Historia clínica: Primer y único hijo de 2 años de edad de padres sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés. Entre los 12 y 24 meses de edad presentó dos episodios de bronconeumonía y varios de otitis media. Durante un ingreso hospitalario por infección, se observó un fenotipo especial y alteraciones morfológicas en las células granulocíticas de sangre periférica, diagnosticándose de síndrome de Chédiak-Higashi. Se remitió para orientación terapéutica.

Exploración física: Peso: 15,2 kg. Talla: 96,5 cm. Buen estado general y de nutrición. Piel clara, cabello rubio grisáceo o plateado (fig. 1). Ojos claros con signos de fotofobia. No adenomegalias. Abdo-



Figura 1. Cabello de aspecto plateado en un paciente con enfermedad de Chédiak-Higashi.

men globuloso con hepatomegalia de 5 cm y esplenomegalia de 4 cm.

Exploraciones complementarias (iniciales, julio 2001): Hemograma: leucocitos, $9,9 \times 10^9/l$; PMN, $1,4 \times 10^9/l$; linfocitos, $7,2 \times 10^9/l$; Hb, 132 g/l y plaquetas, $294 \times 10^9/l$. Presencia en neutrófilos de sangre periférica de una granulación gruesa, azurófila, peroxidasa positiva que también se observaba, aunque menos marcada, en linfocitos y monocitos (figs. 2A y B). Las subpoblaciones y función linfocita-

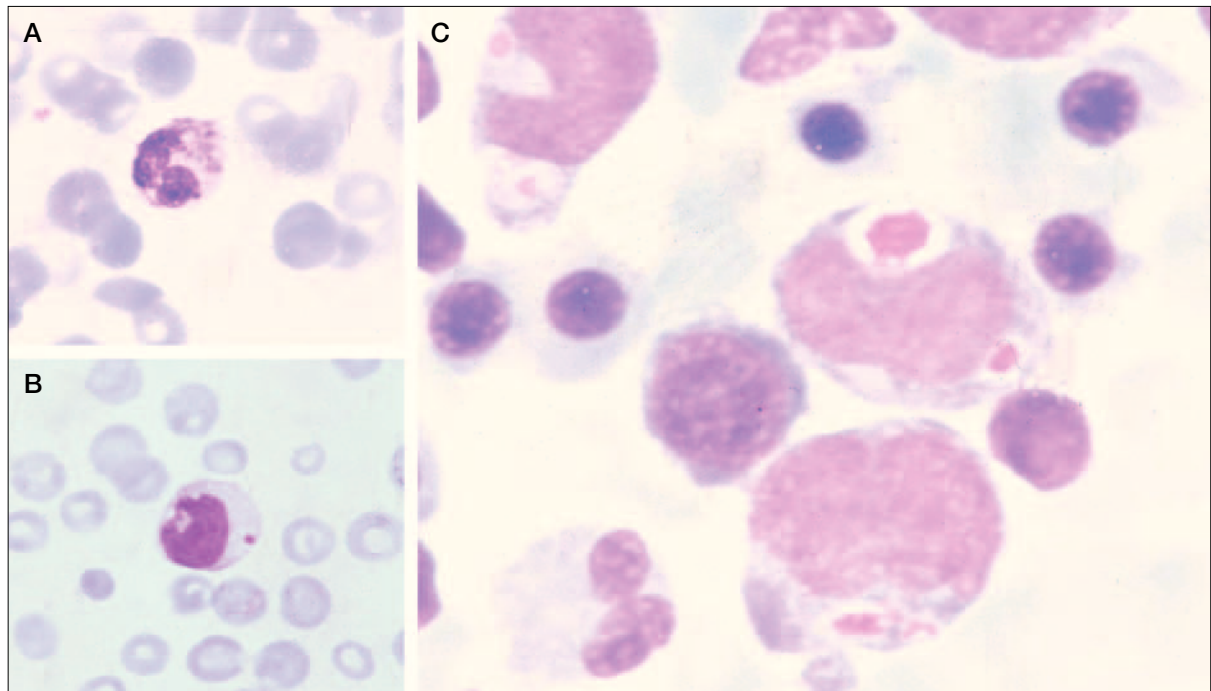


Figura 2. A) Sangre periférica con un neutrófilo con marcada granulación. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.) B) Sangre periférica con un linfocito con granulación gruesa. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.) C) Frotis de médula ósea. Varios precursores mieloides con lisosomas gigantes. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.)

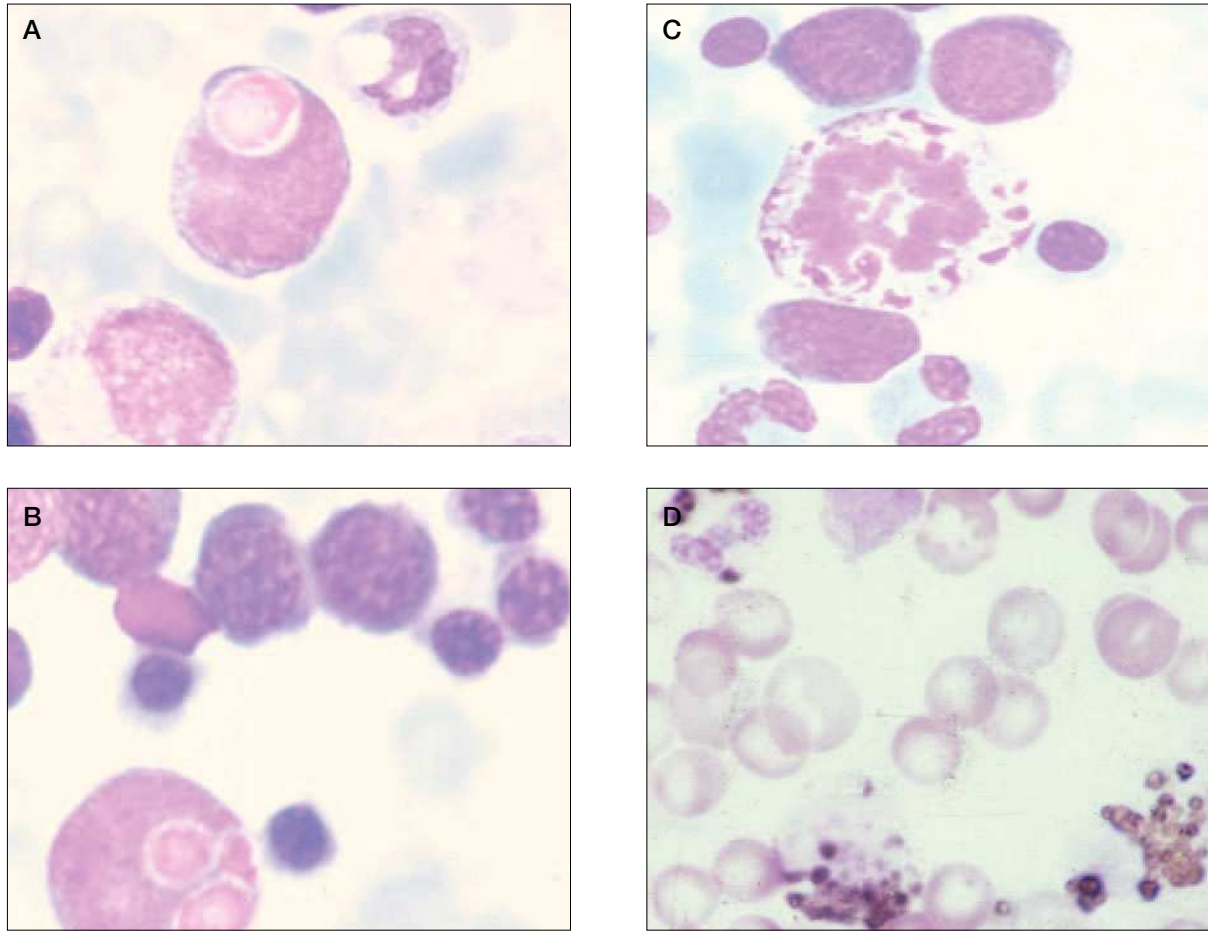


Figura 3. A) y B) Promielocitos con varias imágenes de cuerpos de inclusión. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.) C) Promielocito en mitosis con granulación gigante. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.) D) Tinción de mieloperoxidasa. Varias células mieloides positivas. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.)

ria fueron normales, así como la capacidad oxidativa de los granulocitos. En el examen de líquido cefalorraquídeo se observaron 12 cél./mm^3 identificadas como linfocitos y macrófagos. En el examen oftalmológico se apreció albinismo ocular. La resonancia magnética intracraneal mostraba escasa mielinización de la sustancia blanca. *Examen de médula ósea:* celularidad abundante. Presencia de las tres series hematopoyéticas en todos los estadios madurativos. Serie granulocítica con abundantes formas jóvenes, y presencia de gránulos gigantes peroxidasa positivos. En algunas células se observaban grandes vacuolas con cuerpos de inclusión o lisosomas en su interior, tanto en la serie granulocítica como en eosinófilos y monocitos (figs. 2C y 3A-C). La granulación gigante es mieloperoxidasa positiva (fig. 3D)

Tratamiento y evolución: Una vez confirmado el diagnóstico se recomendó profilaxis y control de infecciones. Transcurridos 2 años del mismo (junio 2003) acudió de nuevo por presentar fiebre, aumento importante de la hepatoesplenomegalia, pancitopenia intensa, elevación de ferritina y alteración de las

pruebas de coagulación. Las exploraciones complementarias en este momento eran las siguientes: *Hemograma:* leucocitos: $1,3 \cdot 10^9/\text{l}$; PMN, $0,1 \cdot 10^9/\text{l}$; Hb, 7,3 g/dl; plaquetas, $16 \cdot 10^9/\text{l}$. T Quick, 38%; fibrinógeno, 1,3 g/l; ferritina, 1961 $\mu\text{g/l}$; triglicéridos, 239 mg/dl; colesterol, 171 mg/dl; AST, 61 U/l; ALT, 326 U/l; poblaciones linfocitarias, CD3:81%; CD4, 52%; CD8, 25%; índice CD4/CD8, 2,1; células NK o linfocitos grandes granulares, 4%. Serologías virales negativas (hepatitis B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr, HIV y parvovirus). Mielograma con características similares al examen previo; considerando que se trataba de una fase acelerada de la enfermedad, recibió tratamiento con etopósido, corticoides y ciclosporina con buena respuesta. A los 4 meses (septiembre de 2003) fue sometido a trasplante alogénico de médula ósea de donante no emparentado. El acondicionamiento consistió en busulfán, ciclofosfamida y gammaglobulina antitumoral. Presentó hipertensión grave y encefalopatía hipertensiva en el período inmediato postrasplante. El estudio de quimerismo demostró un buen implante con quimerismo com-

pleto. A los 100 días postrasplante presentaba buen estado general, se controlaba ambulatoriamente, habían desaparecido las organomegalias abdominales y el recuento hematológico era el siguiente: leucocitos, $2,2 \cdot 10^9/l$; PMN, $0,7 \cdot 10^9/l$; Hb, 8,9 g/dl, y plaquetas, $88 \cdot 10^9/l$. Los exámenes citológicos en sangre periférica y médula ósea demostraban la desaparición de las alteraciones observadas al diagnóstico inicial (figs. 4A y B).

Diagnóstico: Enfermedad de Chédiak-Higashi que presenta una fase acelerada a los 3 años del diagnóstico inicial.

Discusión: El síndrome de Chédiak-Higashi es una rara enfermedad multiorgánica caracterizada por albinismo parcial oculocutáneo, infecciones bacterianas frecuentes y lisosomas gigantes en la mayoría de las células del organismo. La herencia es autosómica recesiva. Hasta la actualidad se han descrito 200 enfermos aproximadamente. Se ha atribuido el origen de la enfermedad a una mutación a nivel del gen *LYST*, responsable de la regulación del tráfico lisosomal y situado en el cromosoma 1q42-q43.

Los defectos lisosomales se observan en varios tejidos. En los melanocitos alteran la distribución de la melanina con la consiguiente hipopigmentación del cabello, piel, iris y retina. Los gránulos gigantes pueden verse también en células de Schwann, hepatocitos, esplenocitos, páncreas, mucosa gástrica, riñón y diversas glándulas. Es un defecto generalizado de la morfogénesis granular.

La susceptibilidad a las infecciones viene dada por el defecto de la quimiotaxis de los granulocitos, de su desgranulación, del retraso en la muerte intracelular de microorganismos y de la falta de actividad citotóxica de las células NK. Las infecciones son frecuentes en piel, tracto respiratorio y mucosas. Los gérmenes más frecuentes son grampositivos, especialmente estafilococos.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Chédiak-Higashi incluye otras formas genéticas de albinismo parcial con defectos en el almacenamiento de melanina, presencia de grandes melanosomas y distribución irregular de melanina. El síndrome de Griscelli-Prunieras es una de ellas. Se acompaña de inmunodeficiencia y afectación neurológica. A diferencia del anterior, no presenta gránulos gigantes en sus neutrófilos. Otra forma genética de albinismo parcial, el síndrome de Hermansky-Pudlak con depósito de lipofucsina en varios órganos, tampoco presenta la citada granulación.

En el síndrome de Chédiak-Higashi todos los tipos de células sanguíneas pueden presentar grandes gránulos, sobre todo la serie mieloide. En estadios precoces de la mielopoyesis, los gránulos azurófilos se unen formando grandes inclusiones citoplasmáticas que, unidas a la granulación específica, formarán grandes lisosomas. Se produce una destrucción intramedular de precursores mieloides, una apoptosis acelerada, con la consiguiente neutropenia circu-

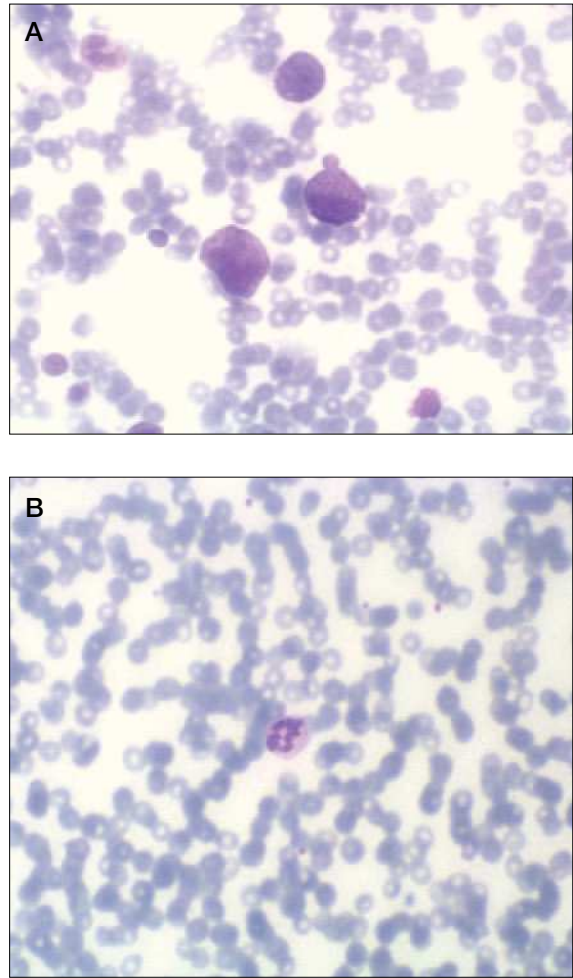


Figura 4. Imágenes de sangre periférica y médula ósea después de trasplante de precursores hematopoyéticos. Desaparición de la granulación observada anteriormente. A) Frotis de médula ósea. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 1.000.) B) Neutrófilo en sangre periférica. (May-Grünwald-Giemsa, aumento original 600.)

lante y alteración de la función leucocitaria (quimiotaxis, desgranulación y actividad bactericida). La marcada granulación de los neutrófilos constituye a menudo el signo guía diagnóstico; también aparecen afectados los linfocitos, monocitos y plaquetas. La observación de gránulos en la serie eritroide es extremadamente rara.

Lo que determina realmente la gravedad de la enfermedad es la evolución a una fase acelerada que consiste en la infiltración de la mayoría de tejidos por linfocitos T activados y macrófagos. Se caracteriza por aumento de la hepatoesplenomegalia, adenomegalias, intensa pancitopenia, alteraciones de la coagulación y hemofagocitosis en médula ósea. La sintomatología, en esta fase, es idéntica a la observada en la linfohistiocitosis familiar o en los síndromes hemofagocíticos asociados a virus. La hiperactivación del sistema macrófágico es común a todas estas patologías.

Un factor pronóstico importante es la edad de instauración de esta complicación; así, si el comienzo se sitúa por debajo de los 6 años la evolución es mucho peor. Parece que el virus de Epstein-Barr puede estar implicado en el origen de la misma debido a la imposibilidad de estos pacientes para controlarlo.

El diagnóstico debe sospecharse ante un niño que presenta infecciones bacterianas de repetición, hipopigmentación de pelo y ojos y gránulos lisosomales gigantes peroxidasa positivos en las células de sangre periférica o médula ósea. En algunos pacientes las primeras manifestaciones pueden ser neurológicas con ataxia, hipotonía muscular, arreflexia tendinosa o anomalías electroencefalográficas.

El tratamiento en la fase estable consiste en la profilaxis y tratamiento de las infecciones. Se ha considerado útil la administración de grandes dosis de vitamina C. El tratamiento de la fase acelerada es difícil. Se han utilizado corticoides, alcaloides de la vinca, etopósido y ciclosporina. El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante sano. Idealmente debe realizarse antes de alcanzar la fase acelerada. Hadad E et al describieron la serie más larga publicada con 10 enfermos tratados con TPH alogénico (7 familiar HLA idéntico y 3 no idéntico), de los cuales sobrevivieron 7 con una mediana de seguimiento de 6,5 años. En ninguno de ellos se desarrolló una fase acelerada a pesar del quimerismo mixto en alguno de ellos. Describen que con una pequeña propor-

ción de células del donante se puede recuperar la función NK. Lo mismo queda reflejado en el artículo de Trigg et al donde defiende además que el régimen de acondicionamiento debe ser poco agresivo para minimizar los efectos secundarios a largo plazo. El régimen de acondicionamiento más utilizado consiste en etopósido, busulfán y ciclofosfamida.

Recordar que:

1. La enfermedad de Chédiak-Higashi es muy poco frecuente y debe sospecharse ante un niño con infecciones de repetición, fenotipo especial con albinismo parcial y fotofobia y presencia de las típicas granulaciones en células de sangre periférica, sobre todo en los neutrófilos.

Bibliografía recomendada

- Barton LM, Roberts P, Trantou V, Haworth C, Kelsey H, Blamires T. Chédiak-Higashi syndrome. *Br J Haematol* 2004;125:2.
- Bejaoui M, Veber F, Girault D, Gaud C, Blanche S, Griscelli C, et al. Phase accélérée de la maladie de Chédiak-Higashi. *Arch Fr Pédiatr* 1989;46:733-6.
- Certain S, Barrat F, Pastural E, Le Deist F, Goyo-Rivas J, Jabado N, et al. Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chédiak-Higashi syndrome. *Blood* 2000;95:979-83.
- Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlisch P, Vilmer E, et al. Treatment of Chédiak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation: Report of 10 cases. *Blood* 1995;85:3328-33.
- Mottonen M, Lanning M, Baumann P, Saarinen-Pihkala UM. Chédiak-Higashi syndrome: Four cases from Northern Finland. *Acta Paediatr* 2003;92:1047-51.
- Trigg ME, Schugar R. Chédiak-Higashi syndrome: hematopoietic chimerism corrects genetic defect. *Bone Marrow Transplantation* 2001;27: 1211-3.