

*Chediak-Higashi's syndrome:
a case report and review of literature*

Viviane A. Colla¹, Beatriz T. Costa Carvalho², Irma C. Douglas¹, Raquel B. Pires³, Maristela M. Salgado³, Magda M. Carneiro Sampaio⁴, Dirceu Solé⁵, Charles K. Naspitz⁶

1 - Estagiárias, 2 - Profa. Adjunta, 3 - Pesquisadora do Instituto Adolfo Lutz, 4 - Professora Titular do Departamento de Imunologia - Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo, 5 - Prof Associado e Livre-Docente, 6 - Prof Titular - Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM)

RESUMO

Objetivo: Apresentar o caso de paciente parda portadora de síndrome de Chediak-Higashi (SCH).

Método: Além dos dados de história clínica e de exame físico a paciente foi submetida a investigação laboratorial para imunodeficiência.

Resultados: As principais manifestações clínicas da paciente eram albinismo parcial óculo-cutâneo e infecções de repetição. Os exames laboratoriais revelaram a presença de inclusões intracitoplasmáticas gigantes em leucócitos do sangue periférico e em células precursoras na medula óssea. A avaliação funcional dos leucócitos do sangue periférico foi normal. Quatro meses após o diagnóstico, a criança desenvolveu a fase linfoproliferativa evoluindo para óbito.

Conclusões: São discutidas as principais alterações laboratoriais que caracterizam a SCH, tece-se comentários sobre os possíveis fatores etiológicos, bem como os avanços no seu tratamento.

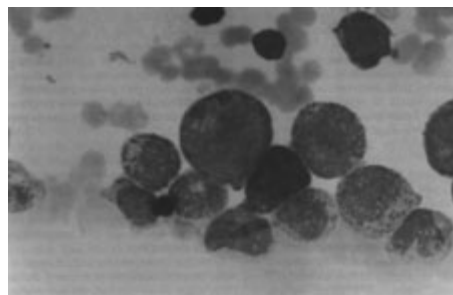
Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(3):83-90
imunodeficiência, síndrome de Chediak-Higashi,
albinismo, transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Objective: To report a Chediak-

Nos exames laboratoriais, observa-se ao hemograma: anemia, neutropenia e trombocitopenia, ou presença de blastos na fase acelerada^{1, 6, 12,14,16}. Pode haver pancitopenia, tempo de sangramento prolongado e coagulopatia^{6, 12, 16}. No esfregaço do sangue periférico, observam-se inclusões intracitoplasmáticas gigantes de cor púrpura (coloração de Romanowsky), que podem ser simples ou múltiplas, variando de 2 a 4 nm de diâmetro^{1, 19}. Estas inclusões são vistas em leucócitos (neutrófilos, monócitos, linfócitos) e plaquetas. No mielograma podem também ser observadas em mieloblastos e prómielócitos (figura 1); além de em melanócitos, hepatócitos, neurônios, células de Schwann, fibroblastos, células tubulares renais, células da mucosa gástrica, pneumócitos, células de Langerhans da pele²⁴, células da adrenal e outras^{1, 3, 6}. A função hepática e o coagulograma estão alterados na fase acelerada^{12, 16, 25}.

Figura 1: Célula da medula óssea mostrando os amplos grânulos típicos da Síndrome de Chediak-Higashi.



Na avaliação do fundo de olho há hipopigmentação do epitélio da retina e na do fio de cabelo observa-se agregação anormal de melanócitos^{26,27}. A biópsia de pele mostra grânulos gigantes anormais de melanina na epiderme, levando ao albinismo parcial^{27, 28}, provavelmente por agregação anormal dos melanossomos gigantes e não pela ausência de melanina¹. Nossa paciente apresentou todas essas alterações (quadro II). Na suspeita de hiperplasia linfóide ou reacional ou tumor, a biópsia ganglionar ou aspiração de massa tumoral podem ser necessárias^{12, 25}.

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética auxiliam na

Higashi syndrome's (CHS) patient.

Method: *Beyond clinical and physical examination data, patient was submitted to laboratorial evaluation for the diagnose of immunodeficiency .*

Results: *Main patient's clinical data were: partial oculous and cutaneous albinism, and recurrent infections. Laboratorial data showed characteristic giant intracitoplasmatic granules in peripheral blood leukocytes and in bone marrow. The functional evaluation of the leukocytes was normal. Four months after diagnosis the patient presented lymphoproliferative disease and died.*

Conclusion: *Main clinical data and laboratorial data of the CHS were presented and its etiology and new therapeutic approachs were considered.*

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(3):83-90
immunodeficiency, Chediak-Higashi's syndrome, albinism, bone marrow transplant.*

Introdução

A síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma doença rara que ocorre por disfunção primária de fagócitos, caracterizada por albinismo parcial óculo-cutâneo, suscetibilidade aumentada às infecções e presença de inclusões gigantes em leucócitos do sangue periférico e na maioria das células¹⁻³.

De herança autossômica recessiva, é mais freqüente em filhos de pais consanguíneos^{2, 4}, sendo muito rara na raça negra^{1, 4}. O diagnóstico da SCH geralmente é feito nos primeiros cinco anos de vida, mas a maioria dos pacientes morre antes de completar dez anos¹.

Além das inclusões gigantes típicas, à microscopia óptica, em esfregaço de sangue periférico e de medula óssea, a SCH cursa com alterações funcionais de fagócitos tais como: atividade quimiotática e microbicida reduzidas e alteração da atividade de células "natural killer"^{1-3,5}.

A fase crônica da SCH é

avaliação de acometimento do sistema nervoso²⁹.

O estudo laboratorial da paciente demonstrou que no esfregaço de sangue periférico não haviam blastos; e o mielograma não apresentava características de processo neoplásico. Não foi possível realizar punção aspirativa da massa tumoral nem citologia oncótica de líquido pleural, pela rápida e desfavorável evolução da paciente.

O diagnóstico diferencial da SCH deve ser feito com outros defeitos do sistema fagocitário tais como doença granulomatosa crônica (DGC) e neutropenias⁵. A paciente apresentava teste do NBT e capacidade bactericida normais ([quadro I](#)) assim como ausência de neutropenia na fase crônica da doença.

A prevenção da SCH engloba: diagnóstico prénatal: possível pela identificação de células de Chediak-Higashi em cultura de células de vilosidades coriônicas^{9, 30}; triagem dos pais por esfregaço de sangue periférico para verificar a presença dos grânulos amplos em linfócitos e em neutrófilos (heterozigotos). O aconselhamento genético nesses casos é muito importante⁹.

Em relação à terapêutica preconizada para a SCH, ela constitui-se de: A) medidas de suporte: 1) antitérmicos; 2) higiene oral e cuidados dentários; 3) higiene do ambiente físico e orientação nutricional; 4) fisioterapia respiratória e motora; 5) transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas se necessário; transfusão de glóbulos brancos não irradiados: tem aparentemente alterado o curso clínico dos pacientes; 6) crianças afetadas podem se beneficiar de vacinas contra pneumococo e H. influenzae b^{2, 14}; B) Tratamento com antibióticos para controle dos processos infecciosos^{1, 5, 6}: 1) Antibioticoterapia profilática: pode reduzir a freqüência de infecções em pacientes com defeito de fagócitos. A associação Sulfametoxazol-Trimetoprim é usada em alguns pacientes^{1, 14}; 2) Antifúngicos: usado quando não houver resposta às drogas antibacterianas ou quando se comprova a etiologia fúngica^{6, 14}; 3) Antivirais: Aciclovir: quando a fase acelerada se relaciona com infecção viral^{6, 9}; C) Ácido ascórbico: na dose de 1g/dia, com baixa toxicidade. De acordo com alguns autores pode corrigir o defeito do citoesqueleto^{5, 14, 31, 32, 34}. Entretanto, Saitoh et al, mostraram que apesar da melhora da função do neutrófilo, "in vitro", não há alteração do curso clínico^{16, 33} e Zabala não documentou alguma correção do defeito celular, nem redução do número de infecções. A administração prévia à fase linfoproliferativa não evitou o seu aparecimento^{1, 22}; D) Fármacos que atuam nos microtúbulos: colchicina (eficaz no manejo da fase acelerada)^{22, 33, 35}; prednisona, vincristina e ciclofosfamida (impede o processo infiltrativo da fase acelerada)^{1, 5, 12, 22}; E) Interferon: segundo Barak & Nir, restaura parcialmente "in vitro" a atividade das células NK¹. Vireliezer et al documentaram que o interferon (IFN) não foi capaz de modificar os índices de citotoxicidade de células NK de 4 pacientes com SCH pela incubação de suas células com concentrações elevadas de IFN^{1,36}; F) Gamaglobulina endovenosa: Kinugawa & Ohtani trataram um paciente durante a fase acelerada com IVIG (400 mg/kg) por 5 dias consecutivos, com resultados animadores. O bloqueio do receptor Fc reticuloendotelial e melhora da infecção viral; a redução da esplenomegalia, produzindo uma redistribuição do seqüestro de células sangüíneas são algumas das hipóteses para explicá-la³⁷; G) Interleucina 2 (IL-2): Foi documentada melhora da atividade "in vitro" das células NK na presença de IL-2³⁸; H) Esplenectomia: Harfi & Malik sugerem que a esplenectomia seja considerada no tratamento da fase acelerada não responsiva a outras formas de terapia. Em alguns pacientes observou-se melhora clínica e laboratorial, com normalização da quimiotaxia, da função fagocítica e aumento de sobrevivida dos neutrófilos. A esplenectomia pode ser considerada na impossibilidade de realizar-se um transplante de medula óssea³⁵; e I) Transplante de medula óssea (TMO): é o tratamento de escolha para a SCH, principalmente na fase precoce da

caracterizada por albinismo, alteração da cor dos cabelos (cinza prata), infecções piogênicas freqüentes e febre. A fase acelerada, também denominada de linfoproliferativa, evolui com febre, hepatoesplenomegalia, tendência a sangramentos, linfadenomegalia, pancitopenia e infecções graves. É de etiologia obscura e prognóstico sombrio^{1, 2, 5, 6}.

Neste trabalho apresentamos um caso SCH em menina parda, ressaltando as características clínico-laboratoriais, bem como os avanços terapêuticos no manejo desses pacientes.

Relato do caso

AGM, 18 meses, sexo feminino, parda, natural de Orós (Ceará), filha única de pais não consangüíneos, nasceu de parto normal a termo com peso de 2750g e estatura de 48cm. Durante o primeiro mês de vida apresentou impetigo e aos três meses foi hospitalizada por gastroenterocolite aguda. Nesta mesma ocasião os cabelos e a pele, em região dorsal e membros, clarearam. Foi avaliada em serviço médico tendo sido cogitada a hipótese diagnóstica de vitiligo. O seu desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado e o esquema de vacinação completo para a idade.

Aos 18 meses de idade foi atendida pela primeira vez na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM. Nesta ocasião apresentava ao exame físico: cabelos cinza-prateados, fotofobia, hipocromia de pele (em face, tronco e membros) e adenomegalia generalizada. Foi hospitalizada com diagnóstico de abscesso em região cervical posterior, otite média aguda e pneumonia lobar direita que evoluiu com derrame pleural sem identificação do agente etiológico.

Após a alta, foi acompanhada em ambulatório e apresentava-se ao exame físico com os seguintes dados relevantes: estado geral regular, levemente descorada, com déficit pôndero-estatural (peso e estatura abaixo do percentil 2,5), albinismo parcial óculo-cutâneo, fotofobia,

doença. É a única opção válida de cura. Infelizmente, um doador adequado é difícil de se obter; dificuldades concomitantes com drogas imunossupressoras; infecção e complicações graves a longo prazo como reação enxerto versus hospedeiro fazem desta uma opção para poucos pacientes^{1-3, 5, 13, 36, 39, 40}. O TMO alogênico tem sido proposto como tratamento curativo da SCH e capaz de prevenir a fase acelerada⁴⁰.

Para a paciente descrita a terapêutica instituída incluiu: cuidados pessoais, higiene de ambiente físico, orientação nutricional, vitamina C, tratamento com antibióticos para os processos infecciosos. O TMO foi indicado, entretanto, não se conseguiu doador compatível na época do diagnóstico e posteriormente, não houve tempo hábil para sua realização.

O melhor conhecimento desta doença, sem dúvida, proporcionará maior número de diagnósticos, assim como, possibilitará que terapias mais adequadas sejam instituídas visando melhora do seu prognóstico

Referências bibliográficas

1. Barak Y, Nir E. Chediak-Higashi syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 42-55.
2. Quie PG; Mills EL; Roberts RL; Noya FJ. Disorders of the polymorphonuclear phagocytic system. In: Stiehm ER. *Immunology Disorders in Infant and Children*, Philadelphia: WB Saunders company, 1996; 443-479.
3. Schiff RI, Harville OT. Primary and Secondary Immunodeficiency Disease. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds) *Allergy Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*, Philadelphia, WB Saunders, 1996; p 20-54.
4. Leal I, Merino F, Soto H, Goihman-Yahr M, De Salvo L, Amesty C et al. Chediak-Higashi syndrome in a venezuelan black child. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 337-42.
5. Bellinati-Pires R, Araújo MIAS, Grumach AS. Deficiências do sistema fagocitário. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS (eds) *Alergia e Imunologia em Pediatria*, São Paulo, Savier, 1992; p.157-68.
6. Bellinati-Pires R, Araújo MIAS, Carneiro-Sampaio MMS. Disfunções primárias de neutrófilos: principais aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1992; 47: 79-88.
7. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: First Report from Eight Countries Participating in the LAGID. *Journal of Clinical Immunology*, 18(2):161-166, 1998.
8. Feng L, Yong-Chang Z, You-Ping Y. A case of Chediak-Higashi syndrome. *Chin Med J* 1988; 101: 568-70.
9. Usha HN, Prabhm PD, Sridavi M, Baidur K, Balakrishman CM. Chediak-Higashi syndrome. *Indian Pediatrics* 1994; 31: 1115-19.
10. McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man*, 11 ed. Baltimore, John Hopkins University Press, 1994.
11. Report of a WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 1995; 99 (1): 1-34.
12. Nantulya FN, Kitonyi GW, Kituuka P, Owade J. Chediak-Higashi syndrome: a case report of an african infant. *East African Med J* 1990; 33: 674-79.
13. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. *Primeiro Consenso Brasileiro sobre Diagnóstico e Terapêutica das Imunodeficiências* (São Paulo, 1996). *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1996; 19: 103-12.
14. White CJO, Gallin JI. Phagocyte deficits. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 50-61.
15. Ishii E, Matui T, Iida M, Inamitu T, Ueda K. Chediak-Higashi syndrome with intestinal complication. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 556-58.
16. Rubin CM, Burke BA, McKenna RW, McClain KL, White JG, Nasbit ME et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. *Cancer* 1985; 56: 524-30.
17. Merino F, Henle W, Ramirez-Duque P. Chronic active Epstein-Barr virus infection in patients with Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Immunol* 1986; 6: 299-305.
18. Kinugawa N. Epstein-Barr virus infection in Chediak-Higashi syndrome mimicking acute lymphocytic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 182-86.
19. Pandita R, Quadri MI. Chediak-Higashi syndrome. *Indian Pediatrics* 1989; 26: 825-28.
20. Abo T, Roder JC, Abo W, Cooper MD, Balch CM. Natural killer (HNK-1+) cells in Chediak-Higashi patients are present in normal numbers but are abnormal in function and morphology. *J Clin Invest* 1982; 70: 193-97.
21. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Congenital and Acquired Immunodeficiencies In ____ Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, p 409-30.
22. Zabala P, Fontan G, Lorente F, Kreisler M, Sanjuan I, Barbolla L et al. Enfermedad de Begues César o enfermedad de Chediak-Higashi: estudio de un caso en fase deseudolinfoma. *Sangre*. 1982; 27: 88-95.
23. Leser PG. Diagnóstico laboratorial das imunodeficiências. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1987; 10: 131-34.
24. Carrillo-Farga J, Gutierrez-Palomera G, Ruiz-Madonado R, Rondán A, Antuna S. Giant cytoplasmic granules in Langerhans cells of Chediak-Higashi syndrome. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 81-87.
25. Singh RP, Gupta P, Satendra SB. Chediak-Higashi syndrome - accelerated phase. *Indian Pediatrics* 1994; 31: 445-48.
26. Spencer WH, Hogan MJ. Ocular manifestation of Chediak-Higashi syndrome: report a case with histopathologic examination of ocular tissues. *Am J Ophthal* 1962; 50: 1197-203.
27. De Beer HA, Anderson R, Findlay GH. Chediak-Higashi syndrome in a "black" child clinical features, immunological studies, and optics of the hair and skin. *S Afr Med J* 1981; 60: 108-12.
28. Stegmaier OC, Schneider LA. Chediak-Higashi syndrome: dermatologic manifestations. *Arch Derm* 1965; 91: 1-8.
29. Ballard R, Tien RD, Nohria V, Juel V. The Chediak-Higashi syndrome: CT and MR findings. *Pediatr*

cabelos cinza-prateados, amígdalas hipertrofiadas e adenomegalia submandibular e retroauricular bilaterais. A investigação laboratorial encontra-se no [quadro I](#). A tomografia computadorizada de tórax, pelve e abdôme revelou discreta hepatoesplenomegalia. Iniciou-se vitamina C e ampicilina contínuos. Evoluiu sem intercorrências nos quatro meses seguintes. Nesta época desenvolveu otite média à direita, sinusite e adenite cervical à esquerda. Apesar do tratamento com antimicrobianos, desenvolveu pneumonia em lobos inferiores, adenomegalia dolorosa e generalizada, acompanhada por hepatoesplenomegalia, sendo hospitalizada. Apresentou derrame pleural à direita e insuficiência respiratória, aumento rápido de volume dos gânglios, principalmente os cervicais, edema palpebral e hepatoesplenomegalia (fígado a 8cm do RCD e baço a 10 cm do RCE), falecendo em 48 horas.

A avaliação imunológica realizada revelou imunidades humoral e celular adequadas, embora os níveis de IgG estivessem elevados ([quadro I](#)). A avaliação do sistema do complemento foi normal. O estudo dos fagócitos mostrou redução da atividade quimiotática dos neutrófilos do sangue periférico, com índice de fagocitose e morte intracelular normais e teste do nitrobluetretazolium (NBT) normal.

No [quadro II](#) são apresentados alguns procedimentos realizados durante o seguimento da paciente.

Discussão

Segundo os dados do Registro Latinoamericano de Imunodeficiências Primárias (LAGID), as imunodeficiências primárias predominantemente de anticorpos são as de maior prevalência (65,7%), seguidas pelas celulares e combinadas (17,8%), pelas de fagócitos (13,8%) e por último, as do complemento (2,7%)⁷. Entretanto, os distúrbios funcionais de fagócitos têm sido cada vez mais identificados com a obtenção de métodos mais apropriados para o seu diagnóstico⁵.

6

- Radiol* 1994; 24: 266-67.
30. Kahraman MM, Prieur DJ. Chediak-Higashi syndrome in the cat: prenatal diagnosis by evaluation of amniotic fluid cells. *Am J Med Genet* 1990; 36: 321-327.
 31. Boxer LA, Watanabe AM, Rister M, Besch HR, Aller J, Bachner M: Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate. *N Eng J Med* 1976; 295: 1041-45.
 32. Weening RS, Schoorel EP, Roos D, van Schaik MLJ, Voetman AA, Bot, AAM et al. Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, phlatelet and lymphocyte function in a patient with the Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 1981; 57: 856-65.
 33. Saitoh H, Komiya A, Norose N, Morosawa H, Akabame T. Development of the accelerated phase during ascorbic acid therapy in Chediak-Higashi syndrome and efficacy of colchicine on its management. *Br J Haematol* 1981; 48: 79-84.
 34. Yegin O, Sanal O, Yeralan O, Gürgey A, Bernal I. Defective lymphocyte locomotion in Chediak-Higashi syndrome. *Am J Dis Child* 1983; 137: 771-73.
 35. Harfi HA, Malik AS. Chediak-Higashi syndrome: clinical, hematologic, and immunologic improvement after splenectomy. *Ann Allergy* 1992; 69: 147-50.
 36. Virelizier JL, Largue A, Durandy A, Arenzana F, Oury C, Griscelli C. Reversal of natural killer defect in a patient with Chediak-Higashi syndrome after bone-marrow transplantation. *N Eng J Med* 1982; 29: 1055-56.
 37. Kinugawa N, Ohtani T. Beneficial effects of highdose intravenous gammaglobulin on the accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. *Helv Paediat Acta* 1995; 40: 160-72.
 38. Holcombe RF. Interleukin-2 induced cytotoxicity of Chediak-Higashi lymphocytes. *Acta Haematol* 1992; 87: 45-48.
 39. Eibl MM, Wolf HM. Primary immunodeficiency disorders: pathogenesis and treatment. *Clin Immunother* 1996; 5: 137-60
 40. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlisch P, Vilmer E et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995; 85: 3328-33.

Endereço do autor:

Beatriz T. Costa Carvalho

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, UNIFESP-EPM.

Rua dos Otonis, 725 - Vila Clementino

CEP: 04023-062 - São Paulo (SP).

Fone: (011) 576-4426.

. Apesar de vir acompanhada de defeitos funcionais de fagócitos, de acordo com a classificação da OMS, a SCH está incluída nos defeitos metabólicos hereditários¹¹.

Descrita inicialmente por Begues-César em 1943, a SCH foi inicialmente conhecida por Enfermidade de Begues-César^{1, 8, 9}. Em 1952, inicialmente Chediak e posteriormente Higashi (1954) descreveram uma série de pacientes com distribuição alterada da mieloperoxidase em grânulos dos neutrófilos. Posteriormente a síndrome passou a ser denominada como SCH^{1, 9}.

É uma doença rara e transmitida por herança autossômica recessiva^{2,4,10-12}. Desta forma, é mais freqüente quando existe consangüinidade, o que não ocorreu no caso relatado. Embora tenha sido descrita em praticamente todos os continentes, é muito rara em indivíduos da raça negra^{1,4}. Em geral, é diagnosticada ao redor dos 5 anos e a maioria dos portadores morre antes dos 10 anos de vida¹. Clinicamente, a SCH caracteriza-se por uma fase crônica e uma fase acelerada. Na fase crônica há o albinismo parcial óculocutâneo, cabelos com coloração cinza ou prateada, fotofobia, febre, infecções piogênicas freqüentes, neuropatia periférica e às vezes retardo mental^{1,2,5,6,13,14}.

As infecções de repetição não são tão graves quanto às da doença granulomatosa crônica e acometem principalmente a pele, as mucosas e o trato respiratório^{5,6} embora haja descrição de lesões intestinais semelhantes às da doença de Crohn¹⁵.

Os quadros infecciosos têm como principais agentes etiológicos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* (beta hemolítico), enterobactérias, fungos e vírus (Epstein Baar [EBV], Citomegalovírus, Herpes simples ou varicela zoster)^{2,5,6,16}. Quadros infecciosos crônicos pelo EBV podem evoluir para leucemia linfocítica

aguda .

A fase acelerada (linfoproliferativa ou linfo-histiocítica) ocorre em cerca de 85% dos pacientes. Caracteriza-se por: febre, icterícia, hepatoesplenomegalia, linfonomegalia e alterações neurológicas (sonolência, parestesia, paralisia do nervo facial, déficit sensorial, degeneração espino-cerebelar)^{1,16,19}. Pode ocorrer pancitopenia, com neutropenia acentuada, provavelmente decorrente de destruição intramedular dos granulócitos e hiperesplenismo, tendência a sangramentos graves em sistema nervoso central e trato gastrointestinal^{1,2,5,14,16}.

Nesta fase, as infecções são muito graves^{2, 4, 5}. Há infiltrado linfóide e histiocítico extensos¹⁴, processo linfoproliferativo não neoplásico ou mesmo desenvolvimento de doenças malignas (leucemia, linfoma), provavelmente decorrentes de mecanismos defeituosos no reparo do DNA e da deficiência da atividade de células "natural killer" (NK)^{3,5,16,18,10}. Geralmente, a evolução é para o óbito, conseqüente a infecções, fenômenos hemorrágicos, linfoma ou leucemia^{2,16}. A nossa paciente evoluiu com septicemia, sangramentos, aparecimento de massa de provável origem linfoproliferativa (necrópsia não autorizada) e óbito.

O albinismo parcial óculo-cutâneo e as infecções de repetição são geralmente as manifestações clínicas iniciais. Crê-se que o defeito básico seja uma anormalidade nas membranas de certas organelas intracitoplasmáticas que se fundem formando inclusões gigantes, típicas da doença e presentes na maioria das células⁵. A elevada fluidez da membrana das células (característica dos pacientes com SCH), levando à desorganização dos microtúbulos, poderia explicar alterações como a fusão descontrolada de grânulos e o defeito de mobilização de leucócitos, caracterizando uma disfunção celular generalizada^{1,5,21}. Estas alterações justificam a atividade quimiotática e a capacidade bactericida reduzidas,

embora estas células possuam fagocitose normal e metabolismo oxidativo exacerbado^{1-3,5,14,21}. A paciente estudada, apresentava quimiotaxia reduzida, embora a capacidade bactericida estivesse normal. O comprometimento da fusão do vacúolo fagocitário com os grânulos lisossomais justifica a redução da atividade bactericida dessas células^{5, 6, 20, 21}.

A presença de mielopoiese inefetiva, seqüestro esplênico, atividade quimiotática reduzida de macrófagos, monócitos e neutrófilos, anormalidades funcionais de células NK (mínima citotoxicidade), neutropenia, deficiências quantitativas de proteases granulares (atraso na liberação do conteúdo enzimático lisossomal) e reduzida capacidade bactericida são causas de suscetibilidade aumentada às infecções^{1-3, 14, 19-23}. Não há alteração na geração de H₂O₂^{2, 3, 22}.

A agregação anormal dos grânulos de melanina nos melanócitos dos fâneros é responsável pelas modificações de pigmentação. Há melanossomos gigantes em pele, cabelos e olhos^{1,5,12}.



Quadro I- Avaliação imunológica da paciente com Síndrome de Chediak-Higashi

IMUNIDADE HUMORAL											
Imunoglobulinas (mg/dl)				Subclasse de IgG (mg/dl)				Anticorpos aos poliovírus			Anticorpos ao sarampo
G	A	M	E	G1	G2	G3	G4	I	II	III	
2200	120	238	69	1520	99	72	< 3	1/1024	1/256	1/64	Reagente
IMUNIDADE CELULAR											
	Leucócitos	Linfócitos	CD19	CD2	CD4	CD8	CD4/CD8	CD56			
absoluto (/ mm ³)	8700	3567	785	2725	1184	517	2,29	531			
relativo (%)	-	41	22	76,4	33,2	14,5	-	14,49			
COMPLEMENTO											
CH50				C ₃				C ₄			

96%				100				37,5				
AVALIAÇÃO DE FAGÓCITOS												
Quimiotaxia		Migração espontânea		Fagocitose				% Bactérias mortas				NBT
				PNM		MMN		PMN		MMN		
P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	
68,5	101,75	21,5	39,5	13	13,4	6,4	8,9	36%	44%	38%	51%	Normal

P = Paciente C = Controle PMN = Polimorfonuclear MMN - Monomorfonuclear NBT = Nitroblue Tetrazolium Test

Quadro II - Exames realizados durante o acompanhamento da paciente e sua relação com o diagnóstico de Síndrome de Chediak-Higashi

Exame Realizado	Resultado
Biópsia de pele da região dorsal	Melanossomas gigantes na camada basal da epiderme*
Fundo de olho	Rarefação do epitélio pigmentar da retina de ambos os olhos
Análise de fio de cabelo	Grânulos gigantes e grosseiros de melanina
Esfregaço de sangue periférico (ponta de dedo)	Inclusões grosseiras no interior de linfócitos e de granulações azurófilas em segmentados*
Mielograma (punção aspirativa de crista ilíaca)	Granulações grosseiras no interior de células da linhagem granulocítica, por vezes com formações gigantes de coloração eosinofílica. O mesmo foi observado em células de linhagem monocítica*
Biópsia de linfonodo inguinal esquerdo	Hiperplasia linfóide reacional
Estudo imunohistoquímico (método strepto-avidina-biotina-peroxidase)	Compatível com o diagnóstico de hiperplasia linfóide reacional

* *Característico da Síndrome de Chediak-Higashi*

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000