



Síndrome de Chediak-Higashi em fase acelerada: um relato de caso

Accelerated Chediak-Higashi syndrome: case report

Aline Mendes¹, Constantino Giovanni Braga Cartaxo¹

RESUMO

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é um distúrbio genético autossômico recessivo decorrente de uma mutação no gene regulador do transporte lisossomal (LYST ou CHS1). Os sintomas da síndrome são resultado de alterações funcionais de melanócitos, plaquetas, neutrófilos e células *natural killer*, e incluem albinismo parcial, fotossensibilidade, infecções recorrentes, principalmente bacterianas, linfocitose hemofagocítica, sangramentos e manifestações neurológicas, como neuropatia central e periférica, perda de sensibilidade, fraqueza muscular, ataxia cerebelar e déficit cognitivo. Aproximadamente 85% dos casos se apresentam como a forma avançada, caracterizada por pancitopenia, hemofagocitose e infiltrado linfocítico em todos os órgãos, determinando falência múltipla dos órgãos. Nesse estudo é relatado o caso de uma paciente diagnosticada com a síndrome aos 8 anos de idade, apresentando a doença já em fase avançada, além de uma rápida revisão bibliográfica sobre a doença em questão.

Descritores: Chediak-Higashi, linfocitose hemofagocítica, relato de caso.

Introdução

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é um distúrbio genético autossômico recessivo, decorrente de mutação no gene regulador do transporte lisossomal (LYST ou CHS1)^{1,2}. Os sintomas da síndrome são resultado de alterações funcionais de melanócitos, plaquetas, neutrófilos e da função das células NK, e incluem albinismo parcial, fotossensibilidade, infecções recorrentes, principalmente bacterianas, linfocitose hemofagocítica, sangramentos e manifestações neurológicas, como neuropatia central e periférica, perda de sensibilidade, fraqueza muscular, ataxia cerebelar e déficit cognitivo³. Nos últimos 20 anos, menos de 500 casos da doença foram descritos em todo o mundo⁴. Por volta de 50 a 85% dos casos evoluem para a forma avançada da doença, também chamada de linfo-histiocitose hemofagocítica, caracterizada por

ABSTRACT

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is an autosomal recessive genetic disorder caused by a mutation in the lysosomal trafficking regulator gene (LYST or CHS1). Symptoms of the syndrome result from functional abnormalities in melanocytes, platelets, neutrophils and natural killer cells and include partial albinism, photosensitivity, recurrent infections (mainly bacterial), hemophagocytic lymphohistiocytosis, bleeding and neurological manifestations such as central and peripheral neuropathy, loss of sensitivity, muscle weakness, cerebellar ataxia and cognitive deficit. Approximately 85% of the cases present the advanced form, characterized by pancytopenia, hemophagocytosis and lymphocyte infiltration of all organs, determining multiple organ failure. This study reports the case of a patient diagnosed with the syndrome at 8 years of age, already at an advanced stage. A brief review of the literature available on the condition is presented.

Keywords: Chediak-Higashi syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, case report.

1. Centro de Ciências Médicas - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Submetido em 19/02/2018, aceito em: 10/03/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):275-8.

pancitopenia, hemofagocitose e infiltrado linfocítico em todos os órgãos, podendo levar à falência múltipla dos órgãos⁵.

Nesse estudo, é relatado o caso de um paciente diagnosticada aos 7 anos de idade em fase avançada da Síndrome de Chediaki-Higashi, com o objetivo de chamar atenção para uma doença potencialmente fatal e ainda pouco conhecida na prática médica.

Relato de caso

Paciente R.C.S.S., sexo feminino, 8 anos de idade, admitida no hospital devido à quadro de astenia, febre e lesões periorais, sendo então diagnosticada com Herpes simples. É filha única de pais consanguíneos, sem antecedentes patológicos e com desenvolvimento neuropsicomotor normal. Durante a internação evoluiu com colúria, hipocolia fecal e elevação de enzimas hepáticas. Foi tratada com Aciclovir e Cefotaxima por nove dias, com melhora parcial dos sintomas e recebendo alta hospitalar.

Vinte dias após a alta foi reinternada com quadro de febre, astenia, desconforto respiratório e um episódio isolado de epistaxe. Apresentava-se icterícia, com nistagmo rotatório bilateral, hepatoesplenomegalia, albinismo e cabelo com coloração acinzentada. Os exames laboratoriais evidenciaram pancitopenia, hiperferritinemia ($> 40.000 \mu\text{g/L}$), hipofibrinogemia e hipertrigliceridemia, e o esfregaço de sangue periférico mostrou a presença de leucócitos com grânulos gigantes em seu citoplasma. Foi coletado mielograma no dia seguinte da admissão, sendo visualizado grânulos azurófilos gigantes (Figura 1)

que, juntamente com o quadro clínico, confirmou o diagnóstico de Chediaki-Higashi com linfohistiocitose hemofagocítica.

A paciente evoluiu com infecções secundárias, tratada com antibióticos e antifúngicos, além de suporte hematológico com transfusões de concentrados de plaquetas e de hemácias.

Os sinais, sintomas e achados laboratoriais de reativação macrofágica ocorreram por quatro vezes durante a internação, com melhora com o uso de Ciclosporina e Dexametasona. Em um destes episódios a paciente não apresentou melhora, sendo então associado o uso de imunoglobulina na dose de 400 mg/kg/dia por 5 dias, havendo melhora do quadro clínico e dos parâmetros laboratoriais, com diminuição da hepatoesplenomegalia. Manteve-se então com o uso semanal de imunoglobulina e pulsoterapias com metilprednisolona nas recorrências clínica e laboratoriais.

Após seis meses de internação foi transferida para outro serviço para a realização de transplante de medula óssea, inicialmente sem intercorrências, porém com óbito uma semana após o procedimento.

Discussão

O primeiro registro da Síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é datado de 1943, feito por Beguez-Cesar. Nove anos depois, Moisés Chediak descreveu quatro casos da doença em 13 irmãos, e Ototaka Higashi, em 1954, relatou a mesma doença em irmãos japoneses, sendo o epônimo Síndrome de Chediak-Higashi usado pela primeira vez em 1955⁶.

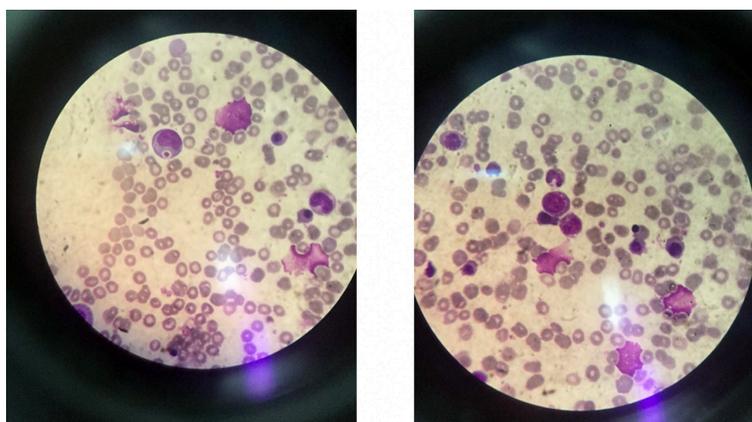


Figura 1

Aspirado de medula óssea evidenciando grânulos azurófilos gigantes

A CHS é um distúrbio genético autossômico recessivo raro, com aproximadamente 500 casos descritos no mundo até os dias de hoje⁷, que surge a partir de uma mutação no gene regulador da proteína do transporte lisossomal (LYST ou CHS1), localizado no cromossomo 11^{1,2}. Essa proteína tem como função a síntese, transporte e fusão das vesículas citoplasmáticas, impedindo a incorporação inadequada de proteínas na membrana lisossomal. Sendo assim, a mutação no gene em questão leva à alteração no funcionamento, morfologia e localização das vesículas/grânulos do citoplasma de diversas células, principalmente dos neutrófilos polimorfonucleares, melanócitos e células *natural killer* (NK)^{7,8}. Essas alterações, vistas à análise da medula óssea ou análise de sangue periférico, se apresentam como grânulos azurófilos gigantes, que é sinal patognomônico da CHS.

A idade média de diagnóstico é de 5 anos, sendo que a maioria dos pacientes morrem durante a primeira década de vida⁷, devido, principalmente, à infecções, sangramentos ou síndrome hemofagocítica. Consanguinidade dos pais está presente em 50% dos casos, como no caso aqui apresentado.

A CHS se caracteriza por albinismo parcial (graus variados de hipopigmentação em pele, olhos e cabelo), fotossensibilidade, infecções recorrentes, principalmente bacterianas, linfocitose hemofagocítica, sangramentos e manifestações neurológicas, que variam de neuropatia central e periférica, perda de sensibilidade, fraqueza muscular, ataxia cerebelar à déficit cognitivo. Essas alterações são resultado da disfunção funcional de melanócitos, plaquetas, neutrófilos e da função das células NK.

Sua classificação é baseada na idade em que a doença se apresenta: durante a infância (precoce), ou na adolescência/durante a fase adulta (tardia). A forma tardia, encontrada em pacientes durante a adolescência ou a vida adulta, costuma se apresentar de forma menos agressiva clinicamente, sendo que esses pacientes evoluem com poucas infecções durante os primeiros anos de vida. Porém, nesses casos, os sintomas neurológicos são mais expressivos, apresentando-se com déficit cognitivo, neuropatias e paresias. Cerca de 80% dos casos apresenta-se com manifestações clínicas durante a infância, com infecções recorrentes, principalmente de vias aéreas, e evolução para a fase acelerada da doença.

A fase acelerada da CHS, chamada de linfocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome hemofagocítica primária ou familiar, ocorre em 50 a 85%

dos casos, sendo letal se não tratada⁴. A HLH é caracterizada por uma reação inflamatória intensa e generalizada, que se inicia com ativação excessiva de linfócitos T CD8 e histiócitos, com consequente aumento na produção de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interferon gama (IFN- β), interleucinas e CD-25. O TNF- α contribui para a ativação de macrófagos, levando à hemofagocitose e consequente citopenia, e inibe a lipase de lipoproteínas, aumentando os níveis de triglicerídeos. Além disso, juntamente com o IFN- β e a interleucina 1 β , o TNF- α diminui a hematopoiese, aumentando a citopenia. Os macrófagos ativados fagocitam outras células hematopoiéticas, além de secretarem ativador de plasminogênio e ferritina⁹. Para o diagnóstico, é necessário que o paciente apresente ao menos 5 dos 8 critérios estabelecidos pela *Histiocyte Society* no *guideline* de 2004, conforme demonstrado na Tabela 1.

Alguns pacientes não apresentam achados suficientes para o diagnóstico definitivo, mesmo com grande suspeita da doença. Nesses casos, deve-se iniciar o tratamento precocemente, antes que os danos causados pela atividade da doença se tornem irreversíveis e letais. Outros achados que corroboram o diagnóstico são: icterícia, alteração de enzimas hepáticas, aumento de lactato desidrogenase, hipoproteinemia, derrame pleural ou pericárdico, hiponatremia, linfonodomegalias, aumento de VLDL, diminuição de HDL, edema, *rash* cutâneo e sintomas neurológicos^{4,10}.

Sem a correta terapia para o controle da linfocitose hemofagocítica, todos os pacientes evoluem para o óbito. Para nortear o tratamento, foi realizado um estudo terapêutico pela *Histiocyte Society* denominado HLH-2004, que tinha como objetivo aumentar

Tabela 1
Critérios diagnósticos de HLH – 2004

Critérios diagnósticos
Febre
Esplenomegalia
Bicitopenia ou Pancitopenia
Hipertrigliceridemia e/ou Hipofibrinogenemia
Hiperferritinemia (> 500 μ g/L)
CD25 elevado ^a (> 2.400 U/mL)
Diminuição ou ausência da atividade de células NK
Evidência de hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos

^a CD25 – receptor de interleucina-2.

a taxa de sobrevivência das crianças afetadas pela HLH e divide-se em duas fases, em que a fase inicial visa diminuir a fase ativa da doença, levando-a à remissão, e a segunda fase (de manutenção) tem como objetivo manter o paciente livre de infecções e em condições para realizar o transplante de medula óssea, padrão ouro para o tratamento de HLH familiar. O principal objetivo desse tratamento é diminuir o intenso processo inflamatório determinante da doença.

A primeira fase possui duração de 8 semanas, onde é realizado:

1. Etoposídeo: 150 mg/m² de superfície corpórea duas vezes na semana por 2 semanas, seguido por uso semanal por 6 semanas;
2. Dexametasona: 10 mg/m² por 2 semanas, seguido de uma redução de 50% na dose a cada 2 semanas, até sua retirada completa após 8 semanas;
3. Ciclosporina A: 6 mg/kg/dia dividido em duas doses, visando manter níveis séricos de 200 µg/L

A fase de manutenção, realizada a partir da nona semana, consiste em pulsoterapias com dexametasona na dose de 10 mg/m² por 3 dias a cada duas semanas, alternando com etoposídeo 150 mg/m² a cada duas semanas e Ciclosporina A¹¹. O uso de metotrexato está indicado apenas se há sintomas neurológicos, no uso máximo de 4 doses. Além disso, é recomendado o uso de antibioticoprofilaxia quando em uso de dexametasona, a fim de diminuir o risco de novas infecções.

Mesmo com o seguimento do protocolo adequadamente, a possibilidade de ocorrer recidivas com reativação da doença é grande. Nesses casos, o tratamento deve ser individualizado conforme cada paciente, com base na sua melhora clínica e laboratorial frente ao uso das medicações.

O tratamento definitivo da Síndrome de Chediak-Higashi se dá somente por meio do transplante de medula óssea, sendo que o momento ideal para a realização do mesmo é logo ao diagnóstico, antes do paciente apresentar a doença em fase avançada. Contudo, mesmo após o transplante é possível que haja progressão dos sintomas neurológicos.

Conclusão

A Síndrome de Chediak-Higashi é uma enfermidade rara e de evolução grave, se não diagnosticada de forma correta. Aproximadamente 80% dos pacientes diagnosticados se encontram na primeira infância, fase em que a doença se apresenta, em

geral, de forma mais agressiva, podendo evoluir rapidamente para a fase acelerada. Se constatada a linfocitose hemofagocítica, se faz necessário uma intervenção rápida, seguindo o protocolo criado em 2004 pela *Histiocyte Society*. Contudo, vale ressaltar que a resposta do paciente às medicações utilizadas é o parâmetro mais importante para ajuste do tratamento.

Quando a doença é diagnosticada, é necessário um acompanhamento multidisciplinar do paciente, evitando infecções afim de mantê-lo estável clinicamente até a realização do transplante de medula óssea.

Referências

1. Gil-Krzewska A, Wood SM, Murakami Y, Nguyen V, Chiang SC, Cullinane AR, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1165-77.
2. Shashikant C, Kumar S, Bagri N, Kumar A, Shukla J. Chediak-Higashi Syndrome: a case report. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*. 2013;29(2):80-3.
3. Proverbio T, Proverbio F, Marin R, Merino F. Na K-ATPase activity in red blood cells from patients with Chediak-Higashi Syndrome. *Experimental and Molecular Pathology*. 1995;62:173-9.
4. Wu XL, Zhao XQ, Zhang BX, Xuan F, Guo HM, Ma FT. A novel frameshift mutation of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Mar 23;50(4):e5727.
5. Carnide E, Jacob C, Pastorino A, Bellinati-Pires R, Costa M, Grumach A. Chédiak-Higashi syndrome: presentation of seven cases. *Sao Paulo Medical Journal*. 1998;116(6):1873-18.
6. Adams R, et al. *Neurocutaneous Diseases: a practical approach*. Boston: Butterworth Publishers; 1987.
7. Maalouli I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: a case report and literature review. *Hematology. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2016;9(2):71-5.
8. Ortuno F, Fuster J, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):512-8.
9. Jobim M, Trotta E, Pilcher O, Fernandes FB, Daut L, Jobim LF. Linfocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaferese e gamaglobulina endovenosa. *Revista da AMRIGS*. 2010;54(1):72-6.
10. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
11. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricó M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(7):2367-73.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Aline Mendes
E-mail: li.m@hotmail.com