CASOS CLINICOS

Síndrome de Chediak - Higashi

Alteraciones ultraestructurales en el coágulo de médula ósea.

Dra. Paola Zolezzi R.¹⁻², T.M. Miguel Chatre M.², María Elena Bustos D.P.²,
T.M. Inés Siegmund G.³, Dr. Luis Norambuena M.³, Dra. Teresa Bilbao M.⁴ y
Dr. Claudio Zapata O.²

Chediak - Higashi Syndrome

The case of a 13 years old girl with a Chediak - Higashi Syndrome is reported.
The bone marrow electron microscopy showed large specific granulations and numerous auto-
phagosomes in the myeloid precursors.
Contributions about ultrastructural study and therapy of this syndrome, are commented.

El Síndrome de Chediak-Higashi (SCH) del ser humano es una rara enfermedad genética de carácter autosómico recesivo, que se presenta con albinismo óculo cutáneo parcial, infecciones piógenas frecuentes, episodios febriles intermitentes y gránulos intracitoplasmáticos que se observan en los leucocitos y en todas las células que contienen gránulos¹. Estudios de microscopía electrónica y citoquímica ultraestructural han demostrado que estas granulaciones corresponden a la fusión anormal de lisosomas constituyendo lisosomas gigantes²⁻³. Al producirse dispersión y distribución anormal de los lisosomas de la melanina en las células retinales y cutáneas se produce fotofobia y albinismo parcial⁴.

La marcada susceptibilidad a las infecciones piógenas¹ se debe en parte a la granulocitopenia⁵, pero especialmente a una anomalía funcional de los leucocitos polimorfonucleares con una alteración en la quimiotaxis⁶ y un retardo en la destrucción de las bacterias fagocitadas, provocado por un enlentecimiento en la distribución del contenido de los lisosomas en las vacuolas fagocíticas⁵⁻⁷⁻⁸. Además se ha establecido en estos pacientes que la actividad de varias enzimas lisosómicas se encuentra disminuida⁹. Se estima que estas

anormalidades funcionales de los polimorfonucleares se deben a un defecto en el ensamble de los microtúbulos intracelulares, similar al que presentan los polimorfonucleares tratados con colchicina¹⁰.

Las expectativas de vida de los pacientes con SCH son limitadas, debido a que suelen presentar una fase "acelerada" de la enfermedad caracterizada por extensos infiltrados linfoides e histiocíticos en los órganos linforeticulares. Esta fase acelerada es refractaria a la quimioterapia comúnmente empleada en los linfomas y los pacientes fallecen habitualmente durante la niñez a consecuencia de infecciones o hemorragias¹⁻⁴⁻⁵.

El SCH ha sido comunicado excepcionalmente en la literatura nacional¹¹⁻¹², lo que ha motivado nuestro interés en el estudio de un paciente con esta rara afección.

Caso Clínico

J.R.L., niña de 13 años, hija de un matrimonio no consanguíneo, con antecedentes de cuadros de amigdalitis y bronquitis a repetición. En 1978 presentó una quemadura en la pierna izquierda quedando con una úlcera crónica.

Hospitalizada en Marzo de 1982 en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia para el tratamiento de la úlcera, mostraba en el examen físico: obesidad, talla baja, cabello ceniciento, co-

¹ Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile.

² Instituto de Hematología, Universidad Austral de Chile.

³ Instituto de Histología y Patología, U. Austral de Chile.

⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Valdivia.

loración bronceada irregular de la piel con áreas de hiper e hipopigmentación que comprometen especialmente la cara. Úlcera infectada de 3 cms. de diámetro en el tercio inferior de la pierna izquierda. Fondo de ojo normal. Coeficiente intelectual: 44.

Exámenes de laboratorio: Hemograma: Hematocrito 40%, Hemoglobina 12,8 grs.% Leucocitos 3.800 x mm 3,6 eosinófilos, 1 baciliforme, 27 segmentados, 55 linfocitos, 11 monocitos; Plaquetas normales en el frotis. En la sangre periférica los neutrófilos muestran en su citoplasma algunos gránulos grandes pardo negruzcos de contorno irregular, mientras que los gránulos habituales de los eosinófilos se hallan aumentados de tamaño llegando a formar granulaciones claras gigantes. Casi todos los linfocitos presentan un corpúsculo esférico de color púrpura. Este aspecto de los leucocitos es característico del SCH¹³.

El mielograma muestra evidencia de etapas más precoces de esta granulación anormal, observándose vacuolización en los elementos inmaduros de la serie mieloide con algunas vacuolas gigantes y aparición de los gránulos anormales desde la etapa de mielocito. Estos gránulos son peroxidasa y sudán intensamente positivos y PAS negativos.

La microscopía electrónica de la médula ósea, realizada en coágulo de sangre medular obtenido por aspiración, (fijado en Karnovsky, incluido en Epon-Araldita y teñido con acetato de plomo y nitrato de uranilo), revela tanto en precursores de eosinófilos (Fig. 1) como de neutrófilos (Fig. 2), grandes formaciones irregulares electrodensas, rodeadas por membrana, presentando algunas de ellas el carácter de gránulos específicos pero de mayor tamaño que lo normal y otras, el de autofagosomas.

Se examinan además cabellos de la paciente bajo visión directa en microscopio común, destacando la distribución irregular de la melanina en forma de acúmulos gruesos, lo que contrasta con la distribución regular de la melanina en un cabello normal (Fig. 3).

Valoración de la capacidad fagocitaria de los neutrófilos mediante la prueba de reducción del azul de nitrotetrazolio¹⁴: 74% (valor normal: sobre 60%).

Niveles de T₃ y T₄ séricos normales. Electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial normales.

Se controló la infección de la úlcera de la pierna y se sometió a injerto que evolucionó satisfactoria-

Figura 1.
Microscopía electrónica de precursor eosinófilo
(10.000 X), con gránulos específicos grandes y
autofagosomas.

Figura 2.
Microscopía electrónica de precursor neutrofilo
(12.000 X), con gránulos específicos gigantes.

mente. En Junio de 1982 fue nuevamente hospitalizada por un sarampión complicado con una bronconeumonía bilateral tratada exitosamente con antibióticos.

Figura 3.

Visión directa en microscopio común sin tinción de cabello de la paciente con Síndrome de Chediak-Higashi, con distribución irregular de la melanina (superior, 160 X), en comparación con cabello normal (inferior, 56 X).

DISCUSION

Los mayores conocimientos sobre la ultraestructura de los leucocitos en esta enfermedad provienen de White²⁻³⁻¹⁵, quien estableció que los gránulos gigantes son lisosomas y demostró posteriormente la existencia de vacuolas de doble pared con contenido citoplásmico en diferentes etapas de destrucción ("autofagosomas")¹⁵. Esta secuestación con destrucción de áreas de citoplasma es muy similar al proceso de autofagia descrito para otros tejidos. En nuestra paciente, esta falla de los lisosomas queda sustentada por la observación a la microscopía electrónica de grandes gránulos específicos y de abundantes autofagosomas. Es muy probable que la aparición de los autofagosomas represente la alteración del mecanismo de control al daño de la célula y se produzca una destrucción celular intramedular de polimorfonucleares. Esto estaría respaldado por la alta frecuencia de granulocitopenia en esta enfermedad, condición de la cual no se escapa nuestra paciente.

En un intento por corregir la disfunción de los leucocitos del SCH y basándose en el efecto del ácido ascórbico de incrementar los niveles de guanosin monofosfato cíclico, potenciando directamente la quimiotaxis¹⁶, Boxer y colaboradores¹⁷

demonstraron la mejoría de la migración quimiotáctica y de la actividad bactericida en los leucocitos de un paciente con SCH tratado con 200 mgrs. diarios de ácido ascórbico. Un año más tarde, en el mismo paciente, demostraron in-vitro la mejoría en la degranulación de sus polimorfonucleares con la incubación con guanosin monofosfato cíclico, sugiriendo que en estos pacientes se encuentran alterados los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos¹⁸. Sin embargo, Gallin y colaboradores¹⁹ en 1979 estudiaron el efecto del aporte de seis gramos diarios de vitamina C durante 8 meses a dos hermanos con SCH, observando que no hubo cambios en la disfunción leucocitaria de estos pacientes ni en su cuadro clínico, a pesar de que el uso de ácido ascórbico en un modelo experimental de ratas con SCH, prolongó la sobrevida frente a una infección letal con candida albicans, aunque sin llegar a normalizarla.

Por otra parte, Weening y colaboradores²⁰ demostraron que la terapia con ácido ascórbico disminuyó significativamente el número de infecciones en un paciente con SCH, con una normalización de la actividad bactericida de los neutrófilos, a pesar de que la respuesta quimiotáctica permaneció baja. Recientemente, Abe y colaboradores²¹ demostraron en cultivo de fibroblastos de un paciente con SCH que la incubación con ácido ascórbico tiende a dispersar hacia el citoplasma la anormal agrupación de los gránulos en el área perinuclear.

En la actualidad, se está considerando que el tratamiento con interferon puede ser beneficioso en la mejoría del estado inmunológico de los pacientes con SCH, mediante la activación de una población de células pre "natural killer" con la consiguiente expresión de su potencial citotóxico²².

Debido a la rareza del SCH se necesitarán mayores investigaciones para proponer una terapia que modifique el curso de esta enfermedad. Por el momento, antes de la fase acelerada, sólo puede recomendarse el tratamiento enérgico de las infecciones intercurrentes con los antibióticos apropiados.

RESUMEN

Se comunica el caso de una niña de 13 años, portadora de un Síndrome de Chediak-Higashi.

La microscopía electrónica de la médula ósea reveló en los precursores mieloides, grandes gránulos

los específicos y abundantes autofagosomas.

Se comentan las contribuciones sobre el conocimiento ultraestructural de este síndrome y los avances en la terapia del mismo.

REFERENCIAS

- ¹ Blume, RS and Wolff, SM: The Chediak-Higashi Syndrome: Studies in four patients and a review of the literature. *Medicine* 51: 247, 1972.
- ² White, JG: The Chediak-Higashi Syndrome: A possible lysosomal disease. *Blood* 28: 143, 1966.
- ³ White, JG: The Chediak-Higashi Syndrome: Fine structure of giant inclusions in freeze-fractured neutrophils. *Am. J. Pathol.* 72: 503, 1973.
- ⁴ Bachner, RL: Neutrophil dysfunction associated with states of chronic and recurrent infection. *Ped. Clin. N. Amer.* 27: 377, 1980.
- ⁵ Wolff, SM, Dale, DC, Clark, RA, Root, RK and Kimball, HR: The Chediak-Higashi Syndrome: Studies of host defenses. *Ann. Int. Med.* 76: 293, 1972.
- ⁶ Clark, RA and Kimball, HR: Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi Syndrome. *J. Clin. Invest.* 50: 2645, 1971.
- ⁷ Root, RK, Rosenthal, AS and Balestra, DJ: Abnormal bactericidal, metabolic and lysosomal functions of Chediak-Higashi Syndrome leukocytes. *J. Clin. Invest.* 51: 649, 1972.
- ⁸ Stossel, TP, Root, RK and Vaughan, M: Phagocytosis in chronic granulomatous disease and the Chediak-Higashi Syndrome. *New. Engl. J. Med.* 286: 120, 1972.
- ⁹ Kimball, HR, Ford, GH, and Wolff SM: Lysosomal enzymes in normal and Chediak-Higashi blood leukocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 86: 616, 1975.
- ¹⁰ Oliver, JM: Impaired microtubule function correctable by cyclic GMP and cholinergic agonists in the Chediak-Higashi Syndrome. *Am. J. Pathol.* 85: 395, 1976.
- ¹¹ Bravo, M., Guzmán, C. y Rosso P.: Síndrome de Chediak-Higashi. 20 Congreso Chileno de Hematología, 1967.
- ¹² Ruiz-Esquivel, F., Reyes, C., Vargas, L. y Strozzi, L.: Estudio hematológico y de microscopía electrónica en un caso de Síndrome de Chediak-Higashi. *Rev. Med. Chile* 107: 842, 1979.
- ¹³ Blume, RS, Bennett, JM, Yankee, RA and Wolff, SM: Defective granulocyte regulation in the Chediak-Higashi Syndrome. *New. Engl. J. Med.* 279: 1009, 1968.
- ¹⁴ Park, BH, Fikrig, SM and Smithwick, EM: Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils. *Lancet* 2: 532, 1968.
- ¹⁵ White, JG: The Chediak-Higashi Syndrome: Cytoplasmic sequestration in circulating leukocytes. *Blood* 29: 435, 1967.
- ¹⁶ Sandler, JA, Gallin, JI and Vaughan, M: Effects of serotonin, carbamylcholine and ascorbic acid on leukocyte cyclic GMP and chemotaxis. *J. Cell. Biol.* 67: 480, 1975.
- ¹⁷ Boxer, LA, Watanabe, AM, Rister, M, Besch, HR, Allen, J. and Baehner, RL: Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi Syndrome by Ascorbate. *New. Engl. J. Med.* 295: 1041, 1976.
- ¹⁸ Boxer, LA, Rister, M., Allen, JM and Baehner, RL: Improvement of Chediak-Higashi leukocyte function by cyclic guanosine monophosphate. *Blood* 49: 9, 1977.
- ¹⁹ Gallin, JI, Elin, RJ, Hubert, RT, Fauci, AS, Kaliner, MA. and Wolff, SM: Efficacy of ascorbic acid in Chediak-Higashi Syndrome: Studies in humans and mice. *Blood* 53: 226, 1979.
- ²⁰ Weening, RS, Schoorel, EP, Roos, D. et al.: Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet and lymphocyte function in a patient with the Chediak-Higashi Syndrome. *Blood* 57: 856, 1981.
- ²¹ Abe, K., Arashima, S. and Honma, M.: Distribution pattern of lysosomal granules in fibroblasts of the Chediak-Higashi Syndrome. *J. Clin. Pathol.* 35: 496, 1982.
- ²² Katz, P., Zaytoun, AM and Fauci, AS: Deficiency of active natural killer cells in the Chediak-Higashi Syndrome: localization of the defect using a single cell cytotoxicity assay. *J. Clin. Invest.* 69: 1231, 1982.