

## Síndrome de Chediak Higashi. Reporte de un Caso

Roba Izzeddin<sup>1</sup>, Maria Julia Salas<sup>1</sup>, Armida Acuña<sup>2</sup>, Rula Izzeddin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento Prostodoncia y Oclusión, Facultad de Odontología. <sup>2</sup>Escuela de Medicina. <sup>3</sup>Escuela de Bionalisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

E-mail: cams1605@hotmail.com

Recibido: 05/06/2007

Aceptado: 21/05/2008

### Resumen

El síndrome de Chediak-Higashi (SCh-H) es una genodermatosis, de carácter autosómico recesivo, con alteración de la función de los leucocitos. Caracterizándose por un aumento en la susceptibilidad a infecciones piógenas, albinismo óculo-cutáneo, presencia de gránulos anormales en los leucocitos. Se reporta un caso de paciente femenina de seis meses de edad, quién al nacer presentó una pigmentación grisácea en piel, cabello con brillo metálico y en comisura labial zonas de hipopigmentación. Estudios de laboratorio demostraron la presencia de gránulos anormales en los neutrófilos en sangre periférica.

**Palabras clave:** Síndrome de Chediak-Higashi, albinismo, gránulos, hipopigmentación.

### Summary. Chediak Higashi Syndrome. A Case Report

Chediak-Higashi syndrome (ChHS) is an genodermatosis, of autosomal recessive defect; with function alteration of the leukocyte characatezer for the defective leukocyte function, increased of susceptibility to pyogenic infections, óculo cutaneous albinism, and abnormal granules in leukocytes. It is a report of a female patient of a six months old child who presented slate gray skin hair has a metallic silver gray sheen and hipopigmentation of labial comisure. Laboratory Studies demonstrated the presence of abnormal granules in peripheral blood granulocytes.

**Key words:** Chediak-Higashi syndrome, albinism, granules, hipopigmentation.

### Introducción

El síndrome de Chediak-Higashi (SCh-H) es un síndrome infrecuente, de carácter autosómico recesivo. Las mutaciones se han encontrado en el gen CHS1, cromosoma Xq25 localizado en las bandas 1q42-43. El principal defecto de esta enfermedad está en los gránulos intracelulares; en neutrófilos de sangre periférica, de piel y mucosa. Se piensa que los gránulos resultan de una descarga marcadamente demorada de enzimas lisosomales y peroxidativas de las células, quizás por anomalías microtubulares asociadas. Muchas veces se asocia una quimiotaxis de los neutrófilos disminuido y una reducción de la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos y de la función

natural de las células Killer (1). Los problemas inmunes son causados por un defecto en dichas células, desencadenando infecciones a nivel sistémico y en tejidos periodontales.

### Manifestaciones bucales del SCh-H:

En cuanto a la fisiopatología de las manifestaciones bucales, ocurre por la deficiencia de adhesión leucocitaria (2). Además se observan cuerpos densos en plaquetas, lo que altera el sistema de coagulación sanguínea, (aspecto fundamental en el área medico- odontológica) lo que altera el tejido conectivo y epitelial (3). La afección genética en los pacientes con SCh-H influye

sobre la síntesis y producción del almacenamiento de gránulos secretores en varios tipos de células, siendo citotóxicos para las mismas, lisosomas de leucocitos y fibroblastos, por lo tanto hay una alteración en la producción de colágeno a nivel periodontal (4). Robert y colaboradores, evaluaron la actividad quimiotáctica de neutrófilos en suero de nueve pacientes con periodontitis juvenil asociada a S.Ch-H, llegando a la conclusión, que la destrucción periodontal era consecuencia de alteraciones de mecanismos inmunológicos, a través de constituyentes lisosomales tóxicos de constituyentes metabólicos, alterando directamente los componentes de la matriz del tejido conectivo y epitelial del periodonto. Además evidenciaron la participación circunstancial de enzimas lisosómicas de polimorfonucleares en enfermedad periodontal (5), que trae como consecuencia invasión microbiana y daños por los productos secretados por bacterias anaeróbicas gram negativas, en otras palabras, la disfunción quimiotáctica es asociada con el aumento en la susceptibilidad y enfermedad periodontal predominante (6).

Delcourt, realizó un estudio en paciente adolescente con enfermedad periodontal severa asociada a SCh-H, en el cual diagnóstico ulceras en mucosa bucal. El estudio de las radiografías periapicales, evidenciaron pérdida ósea alveolar generalizada, con antecedentes de exfoliación dentaria precoz. Las bacterias detectadas en la placa subgingival en dicho paciente fueron: *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus anaerobius*, y *Clostridium sp.* La biopsia de tejidos periodontales examinados con microscopia electrónica, reveló invasión bacteriana masiva de tejidos epiteliales y conectivos. Ultraestructuralmente, los leucocitos polimorfonucleares periodontales demostraron gránulos anormales que no descargan su contenido lisosomal para neutralizar bacterias periodontopatógenas (7).

### Manifestaciones Clínicas:

Los individuos afectados por el SCh-H no tienen un albinismo definido, es decir, manifiestan incompletamente el albinismo universal y

presentan además, características como translucidez del iris, fotofobia, nistagmo, y afección sistémica, características ausentes en el albinismo. Por ende, no se puede hablar de albinismo óculo-cutáneo como sinónimo de albinismo universal (8).

En relación a los gránulos presentes en los melanocitos del cabello son largos y tienen una forma irregular, a diferencia de cabellos con pigmentos normales de individuos no afectados por este síndrome (9) y esta observación ha sido utilizada para hacer un diagnóstico prenatal del SCh-H (10-12).

La hipopigmentación es el resultado de un defecto primario que afecta muchas células, incluyendo el melanocito, esta se debe a la formación de gránulos anormales y en consecuencia la célula no transfiere melanina a los queratinocitos, provocando dicha hipopigmentación en piel y mucosas (13,14).

Los exámenes hematológicos especializados como, la cuantificación de plaquetas, el tiempo parcial de tromboplastina (PTT), tiempo de sangría y de agregación plaquetaria y análisis de la ultraestructura de los neutrófilos, están indicados en individuos con SCh-H, los cuales presentan problemas de sangramiento, aspecto a tomar en cuenta en el área medico-odontológica (15).

### Reporte del Caso

Una lactante menor de seis meses de edad, fue remitida al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET) Valencia Venezuela, dicha paciente es natural y procedente de esta localidad, cuyo motivo de consulta fue pigmentación anormal de piel y cabello desde su nacimiento, acompañado de hemorragias subsecuentes ante cualquier estímulo a nivel intrabucal. Al examen físico, se observó piel grisácea en cara, cuero cabelludo, tronco y extremidades, implantación baja de pabellones auriculares, presencia de nistagmo en ambos ojos; concomitantemente movimientos espasmódicos y translucidez del iris. Al evaluar el cabello, éste presentó textura delgada y frágil, con brillo metálico (Fig. 1). En el examen físico abdominal, a la palpación, se pudo constatar un agrandamiento del bazo y del hígado.

**Fig. 1.** Cabello de pigmentación grisácea



Al momento del examen bucal, no había iniciado el proceso de erupción dentaria, sin embargo, cabe resaltar que a nivel de las comisuras labiales se evidenció la presencia de pequeñas zonas de hipopigmentación, además, en el tercio anterior de la cara dorsal de lengua se observaron múltiples zonas de hipopigmentación y petequias, como signos iniciales bucales de la enfermedad (Fig. 2).

**Fig. 2.** Manifestación bucal



En cuanto a los antecedentes personales, la madre refirió que dicha paciente desde su nacimiento presentó crisis convulsiva en varias oportunidades.

En relación a los antecedentes familiares, padres consanguíneos y una hermana de 14 años de edad, en cuya evaluación clínica mostraba una zona de hipo pigmentación cutánea en región lateral izquierda de cuello.

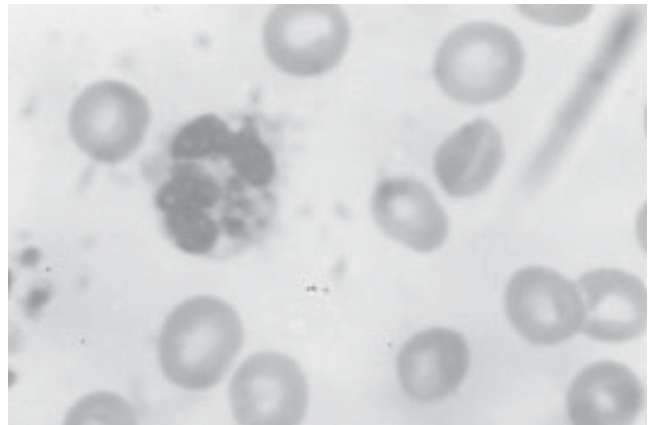
Los exámenes complementarios realizados fueron básicamente estudios radiológicos de tórax anterior, demostrándose una infiltración inflamatoria intersticial de los campos pulmonares (Fig. 3) y hepato-esplenomegalia.

**Fig. 3.** Rx de tórax



A partir de muestra de sangre periférica, se practicó frotis sanguíneo, que mostró gránulos gigantes en los glóbulos blancos (neutrófilos circulantes) y niveles anormalmente bajos de plaquetas, signos hematológicos característicos del síndrome. Fig.4).

**Fig. 4.** Gránulos gigantes en los glóbulos blancos



El estudio de microscopia electrónica en tallos de cabellos de la paciente en estudio, demostró presencia de gránulos irregulares de melanina en su superficie (Fig. 5).

Fig.5. Granulos irregulares en el cabello



**Discusión**

El gen del SCh-H ha sido recientemente identificado como gen CHS1, cromosoma Xq25 localizado en las bandas 1q42-43 (1,11). En caso de sospechar de esta patología, existe la técnica de diagnóstico prenatal, se utiliza en primer lugar el estudio de biopsia del cuero cabelludo y se evalúa alteraciones leucocitarias en muestras de sangre fetal (11). En frotis sanguíneo, se observan gránulos gigantes, los cuales se encuentran típicamente en los neutrófilos circulantes, melanocitos, monocitos, las células del túbulo renal y neuronas (18), En el caso clínico presentado en este artículo, se pudo evidenciar la presencia de gránulos gigantes en neutrófilos en frotis de sangre periférica. Estos gránulos se forman como resultado de secreción de enzimas lisosomales y peroxidativas de las células involucradas por anomalías microtubulares asociadas a la quimiotaxis de los neutrófilos disminuido, reducción de la citotoxicidad de los anticuerpos y de la función natural de las células citotóxicas, provocando daños a nivel sistémico (19) y periodontal (mostrados en tablas 1 y 2 respectivamente).

Tabla 1. Signos y Síntomas del Síndrome Chediah-Higashi

Debilidad muscular
Sensibilidad a la luz brillante (fotofobia)
Disminución en la visión
Movimientos espasmódicos del ojo (nistagmo)
Albinismo (una piel más clara que la de los miembros no afectados de la familia)
Brillo plateado en el cabello que puede ser claro en color
Infecciones frecuentes (cutáneas, orales, respiratorias)
Retardo mental
Convulsiones, entumecimiento

Fuente: Blume-Wolff, 1972 (16)

Tabla 2. Manifestaciones bucales del Síndrome Chediak-Higashi

Periodontitis
Petequias, hematomas gingivales
Hemorragias gingivales espontáneas
Desprendimiento pseudo-membranoso de la mucosa bucal
Ulceraciones en mucosa bucal y comisura bucal

Fuente: Thomas et al, 2005 (17)

Estudios recientes han revelado consanguinidad entre padres de pacientes afectados con este



síndrome, correspondientes al 75% (19), como en el caso reportado cuyo antecedente familiar, es de padres con relación consanguínea (primos).

Los pacientes afectados por este desorden, presentan albinismo óculo cutáneo parcial, fotofobia, estrabismo y nistagmo (11), aspectos manifestados en su totalidad por el caso citado.

Con respecto al estado de salud visual, Carnide (20), reportó un caso de niña japonesa de 12 años de edad con albinismo ocular debido al SCh-H con pérdida de la pigmentación del iris y del fondo ocular, además degeneración pigmentaria de la retina periférica y consecuentemente disminución progresiva de la visión. Al respecto, Crel (8), afirma que los estudios histológicos demuestran una reducción del pigmento del iris y marcada reducción del pigmento de gránulos en retina.

En cuanto a las infecciones, éstas ocurren comúnmente en piel, pulmones y tracto respiratorio, usualmente se debe a microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes* y *Neumococo*, la paciente reportada presentaba infiltrado inflamatorio intersticial de los campos pulmonares. Las expectativas de vida de pacientes con SCh-H es de aproximadamente 10 años de edad, producto de infecciones sobre agregadas y hemorragias (16), aunque se han reportado casos en adolescentes hasta 21 años (5, 7).

Además de las infecciones reportadas a nivel sistémico, diversos autores han reportado lesiones a nivel periodontal, tal es el estudio realizado por Shibutani (21), en pacientes con dicho síndrome, reportando un caso de paciente femenina, de 21 años de edad con destrucción severa de tejidos periodontales, como consecuencia de un cambio en la actividad quimiotáctica de neutrófilos y disminución en la actividad bactericida de los leucocitos. En este estudio se identificaron microorganismos en placa subgingival de bolsas periodontales, tales como, *Actinobacillus*, *Actinomyces comitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.

En este sentido, Delcourt en su estudio detectó en la placa subgingival en paciente con el mismo síndrome, bacterias como: *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella*

*melaninogenica*, *Peptostreptococcus. anaerobius*, y *Clostridium sp* (7). Aunque la enfermedad periodontal es un hallazgo típico asociado al SCh-H, en el presente estudio no se halló dicha patología, ya que la lactante, al momento del examen bucal no había iniciado el proceso de erupción dentaria, sin embargo, se observó hipopigmentación en las comisuras labiales y petequias bucales

Adicional a las infecciones durante la etapa terminal de la enfermedad, las hemorragias son comunes y se deben a una alteración en el factor XII (16).

Parker (22) en un estudio realizado en gatos sanos y otros con SCh-H mostró, que los gatos homocigotos tenían deficiencia del factor Hageman (factor XII) y el tiempo de sangrado fue de  $14.1 \pm 3.3$  minutos, a diferencia de los gatos sanos cuyo tiempo de sangrado fue de  $1.9 \pm 0.5$  minutos, evidenciándose así, una diferencia altamente significativa. Así, la trombocitopenia y la deflexión de los factores de coagulación conducen a la formación de petequias, hematomas (9) y sangrado gingival (7), factores fundamentales a tomar en cuenta al momento de tratar estos pacientes.

El caso reportado de SCh-H, ilustra la importancia del odontólogo, hematólogo, microbiólogo e histopatólogo en el estudio integral: clínico y genético de dichos pacientes desde etapas tempranas, tomando en cuenta a su vez un pronóstico de periodontitis agresiva en pacientes dentados.

## Referencias

1. Clark, R. Genetics variants of chronic granulomatous disease, prevalence of deficiencies of two cytosolic components of the NADPH oxidase system. N Engl J Med. 1987; 321: 647.
2. Cianiola, L. Defective PMN Leucocyte function in a human periodontal disease. Nature. 1997; 265: 445-47.
3. Introne W, Boissy RE, Gahl WA: Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. Mol Genet Metab. 1999; 68(2): 283-303

4. Touyz LZ. Oral scurvy and periodontal disease. *J Canad Dent Assoc.* 1997; 63:837-45.
5. Robert C, Clark R. Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. *Infect Immun.* 1997; 18 (3): 694- 700.
6. Watanabe K. Prepubertal periodontitis: a review of diagnostic criteria, pathogenesis, and differential diagnosis. *J Periodontol Res* 1990; 25(1): 31-48.
7. Delcourt-Debruyne EM, Boutigny HR, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chediak-Higashi syndrome. *J Periodontol.* 2000; 71:816-24.
8. Creel D, Boxer LA, Fauci AS. Visual and auditory anomalies in Chediak-Higashi syndrome. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol.* 1983; 55 (3): 252-7
9. de Beer HA. Anderson R, Findlay GH. Chediak-Higashi syndrome in a black child. *SAfr Med J* 1981; 60:108-12.
10. Perou CM, Moore KJ, Nagle DL, Misumi DJ, Woolf EA, McGrail SH et al. Identification of the murine beige gene by YAC complementation and positional cloning. *Nat Genet* 1996; 13 (3):303-8
11. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM et al. Identification of the homologous beige and Chediak- Higashi syndrome genes. *Nature.* 1996; 382: 262-5.
12. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet.* 1996; 14:307-11.
13. Spritz RA. Molecular genetics of Hermansky-Pudlak and Chediak-Higashi syndromes. *Platelets* 1998; 9:21-9.
14. Searle AG. Comparative genetics of albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1990; 11(3): 159-64.
15. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978; 65: 691-702
16. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51:247-80.
17. Thomas P., Sullivan J., Kathleen E., Pinto, A. Condiciones sistémicas asociadas con periodontitis en la infancia y la adolescencia: Una revisión de las posibilidades diagnósticas. *Med oral patol oral cir bucal [Artículo en Internet].* 2005, [citado 2007 Jun 03]; 10 (2): [cerca de 8p.]. Disponible en: <[http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-4472005000200008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-4472005000200008&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 1698-4447.
18. Paller AS. Immunodeficiency syndromes. X-linked agammaglobulinemia common variable immunodeficiency, Chediak-Higashi syndrome, Wiskott- Akdrich syndrome, and X-linked lymphoproliferative disorder. *Dermatol Clin.* 1995; 13:65-71
19. Baetz K. Loss of cytotoxic T lymphocyte function in Chediak-Higashi syndrome arises from a secretory defect that prevents lytic granule exocytosis. *J Immunol.* 1995; 154: 6122-31.
20. Carnide EM, Jacob CM, Pastorino AC, Bellinati-Pires R, Costa MB, Grumach AS. Chediak-Higashi syndrome: presentation of seven cases. *Sao Paulo Med J.* 1998; 116(6): 1873-8
21. Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo N, Iwayama Y. Long-Term Follow –up of periodontitis in a patient with Chediak Higashi Syndrome. A case report. *J Periodontol* 2000; 71(6):1024-8.
22. Parker MT, Collier LL, Kier AB, Johnson GS. Oral Mucosa Bleeding Times of normal cats and cats with Chediak-Higashi Syndrome or Hageman trait (Factor XII Deficiency). *Vet Clin Pathol* 1988 ; 17(1) : 9-12.