

**MAYKE FABRÍCIA STEINBACH**

**SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI: RELATO DE CASO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA**

2001

**MAYKE FABRÍCIA STEINBACH**

**SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI: RELATO DE CASO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso**

**Orientadora: Prof. Dra. Maria Marlene de Sousa Pires.**

**Co-orientadora: Mr. Mônica Lisboa Chang Wayhs.**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA**

**2001**

Steinbach, Mayke Fabrícia.

*Síndrome de Chediak-Higashi: Relato de Caso.* Florianópolis, 2001.  
34p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de  
Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Síndrome de Chediak-Higashi
2. Desnutrição proteico-energética
3. Infecções bacterianas

## **AGRADECIMENTOS**

Estes são a Deus,

À minha família.

Às orientadoras professora doutora Maria Marlene de Souza Pires e à mestra Mônica Chang Wayhs.

Ao professor Edelton Flávio Morato.

Aos meus amigos.

E aos funcionários da biblioteca do Hospital Universitário.

# ÍNDICE

1. Introdução .....	1
2. Literatura .....	9
3. Objetivo.....	8
4. Método.....	9
5. Resultados: Relato do Caso.....	10
6. Discussão .....	17
7. Referências .....	25
Normas Adotadas .....	31
Resumo .....	32
Summary .....	33
Apêndice .....	34

# 1. INTRODUÇÃO

Síndromes de imunodeficiências genéticas são raras, especificamente as ligadas aos fagócitos têm geralmente suas primeiras manifestações durante a infância; sendo de importância médica o conhecimento destes distúrbios, para que se institua o diagnóstico e tratamento precoce.

Os estudos destas desordens tendem a esclarecer sua etiologia, evolução e tratamento, trazendo novas perspectivas relacionadas à conduta médica. Nestes princípios se desenvolve este relato de um caso, atípico, de Síndrome de Chediak-Higashi, uma desordem rara, de herança autossômica recessiva, e ainda não completamente conhecida pela medicina.

## 2. LITERATURA

Síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma condição rara, que apresenta uma desordem celular generalizada, a qual afeta todos os leucócitos e células que contêm grânulos, resultando em infecções recorrentes e manifestações oculares, neurológicas e dermatológicas<sup>1 2 3 4</sup>.

Apresenta herança autossômica recessiva e a consanguinidade familiar é descrita na literatura como prevalente em 50% dos casos, sendo muito rara na raça negra<sup>2 4 5 6 7</sup>.

De acordo com a recente classificação de imunodeficiências publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995), a SCH é considerada um defeito metabólico herdado, acompanhado de defeitos funcionais de fagócitos<sup>2 7</sup>.

A SCH foi descrita pela primeira vez por Beguez-César, pediatra cubano em 1943, por meio do relato de três casos, sendo denominada como Enfermidade de Begues-César. Steinbrinck fez um relato de caso em 1948, assim como Higashi em 1954. Em 1952, Chediak foi o primeiro a descrever as anormalidades hematológicas da síndrome. Sato designou o epônimo à síndrome de Chediak-Higashi em 1955<sup>6 7 8 9</sup>.

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 frequentes, neuropatia periférica, tendência a hemorragias e às vezes retardo mental<sup>7 8</sup>. A fase acelerada, mais agressiva, é representada por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, icterícia, sangramentos, sinais neurológicos e linfonodopatia<sup>4</sup>.

A fase acelerada (ou linfocitocítica ou síndrome linfoproliferativa) ocorre em cerca de 85% dos pacientes, e é frequentemente precipitada por algum

evento, como uma infecção viral, em especial pelo vírus Epstein Barr (EBV). As crianças que não apresentam infecção por esse vírus, possuem chances maiores de atingir a idade adulta sem problemas clínicos importantes, à exceção de gengivite <sup>2 4 7 10 11</sup>.

A idade média de vida relatada na literatura é de seis a dez anos para pacientes não submetidos ao transplante de medula óssea; sendo que somente 25% desses atingem mais de 10 anos. Entretanto, foram descritos pacientes com até 38 anos de idade. O diagnóstico tardio resulta em pior prognóstico, com menor probabilidade de indicação para o transplante de medula óssea <sup>2 4</sup>.

A SCH afeta as células que contêm grânulos, como neutrófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas e melanócitos. Essas células apresentam granulações gigantes típicas, predominantemente azurofílicas, resultantes da fusão de seus grânulos citoplasmáticos primários e secundários, originários dos vacúolos do Complexo de Golgi (figura 1) <sup>2 7 10 11 30</sup>. Observam-se essas alterações à microscopia óptica em esfregaço de sangue periférico e de medula óssea <sup>7 12 13 14</sup>.

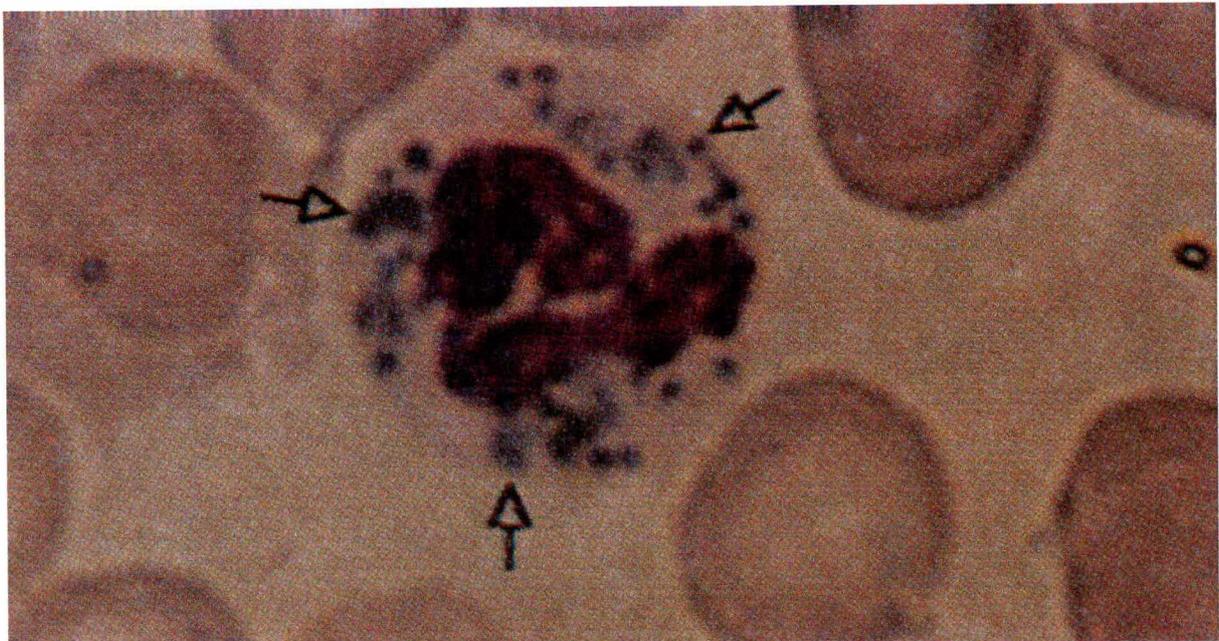


Figura 1: Neutrófilo com grânulos anormais intracitoplasmáticos, característicos da SCH <sup>30</sup>.

Os pacientes podem apresentar neutropenia, entretanto as alterações mais significativas são na quimiotaxia. Defeitos mais leves são observados na atividade microbicida (mais especificamente na capacidade digestiva dos granulócitos e concentrações anormais das hidrolases lisossomais) e na desgranulação. As "Natural Killer Cells" (células NK) também apresentam função deficiente<sup>2 7 10 15 16</sup>.

A maior susceptibilidade às infecções é decorrente da mielopoiese inefetiva, do sequestro esplênico, da atividade quimiotática reduzida de macrófagos, monócitos e neutrófilos, das anormalidades funcionais de células NK (mínima citotoxicidade), além da neutropenia, deficiências quantitativas de proteases granulares (atraso na liberação do conteúdo enzimático lisossomal) e reduzida capacidade bactericida. Não há alteração na geração de peróxido de hidrogênio, que é um dos principais responsáveis pela morte das bactérias fagocitadas<sup>7 17 18 19</sup>.

Grânulos gigantes e grosseiros de melanina, chamados de melanossomos gigantes, estão presentes nos melanócitos dos fâneros, levando à diluição da pigmentação, clinicamente manifestada pelo albinismo parcial oculocutâneo<sup>47</sup>.

A base molecular para a doença é desconhecida, porém as suspeitas recaem sobre um defeito de polimerização dos microtúbulos nos leucócitos que alteraria a função microtubular. Microtúbulos são essenciais para vários estágios de migração e fagocitose dos leucócitos, a alteração de sua função agiria diminuindo ou retardando a fusão dos lisossomos com os fagossomos nos leucócitos, e conseqüentemente dificultando a ação bactericida celular. Dessa forma surgem, no citoplasma dos leucócitos, grandes lisossomos anormais, os grânulos gigantes<sup>10 12</sup>.

Também se aventa a possibilidade de que a elevada fluidez da membrana das células (característica nos pacientes com SCH), ocasione a desorganização dos microtúbulos, o que explicaria alterações como a fusão descontrolada de

grânulos e o defeito de mobilização dos leucócitos, caracterizando uma disfunção celular generalizada. Estas alterações justificariam a atividade quimiotática e a capacidade bactericida reduzidas, embora estas células possuam fagocitose normal e metabolismo oxidativo exacerbado. O comprometimento da fusão do vacúolo fagocitário com os grânulos lisossomais justificaria a redução da atividade bactericida dessas células <sup>7 20</sup>.

Além da atividade microbicida reduzida, os lisossomos nos granulócitos da SCH apresentam carência de elastase, glucoronidase e catepsina G. Estas enzimas são secretadas pelos granulócitos, em vez de transportadas para os lisossomos para atuarem na digestão celular <sup>5 21</sup>.

Inclusive, discute-se que a SCH esteja associada à perda de proteínas necessárias à função das organelas intracelulares, como da tirosina hidroxilase melanossomal (nos melanócitos) e de constituintes de grânulos densos de plaquetas <sup>5 22</sup>.

No desenvolvimento da fase acelerada, hemofagocítica com infiltrados linfohistiocíticos há comprometimento de quase todos órgãos, particularmente fígado, baço, linfonodos e medula óssea, nesta fase as infecções são graves. Na maioria dos casos os achados histopatológicos são referentes a um processo reativo não neoplásico, entretanto pode haver desenvolvimento de doenças malignas, como leucemia e linfoma. Isto tudo provavelmente decorrente de mecanismos defeituosos no reparo do DNA e da deficiência da atividade de células NK <sup>4 6 7 23</sup>. Pode ocorrer pancitopenia, com neutropenia acentuada, provavelmente decorrente de destruição intramedular dos granulócitos e do hiperesplenismo <sup>5 7 11</sup>.

Desordens similares à SCH em humanos ocorrem em muitas espécies de mamíferos, como exemplo importante há o rato bege, considerado portador de representação genética homóloga a da SCH humana. A equivalência entre a SCH humana e a doença no rato bege tem sido confirmada pela identificação e

mapeamento do gene da SCH no rato, seguido por estudos complementares de identificação do gene da SCH humana <sup>8 9 24 25 26</sup>. Segundo alguns autores o gene mapeado para a SCH humana seria no cromossomo 1q42-q43 <sup>25 27</sup>.

Referente a estudos recentes, o gene defeituoso na SCH vem sendo identificado como "lysosomal trafficking regulator" (LYST). O produto do gene LYST, em humanos, seria relacionado com microtúbulos, com a organização das moléculas do MHC classe II e com outras proteínas de compartimentos multivesiculares secundários em linfócitos B. A função precisa do LYST é desconhecida, mas sugere-se que esta proteína esteja envolvida na regulação dos processos secretores das vesículas lisossomais <sup>28 21</sup>.

A fase acelerada ocorre devido a um descontrole na ativação dos linfócitos T, principalmente CD4 e de macrófagos, o que, segundo alguns autores, também seria consequente a alterações genéticas: a proteína defeituosa produzida pelo gene LYST da SCH agiria prejudicando a expressão de moléculas reguladoras da ativação dos linfócitos T, alterando a homeostase da ativação dos linfócitos T <sup>28</sup>.

Em suma, enquanto estudos fenotípicos sugerem que o defeito primário na SCH seja uma mutação em uma proteína que regule a formação, a liberação ou a fusão dos lisossomos com as membranas alvo, a base molecular da síndrome se mantém oculta <sup>3 5</sup>.

O aconselhamento genético em casos de história familiar positiva é muito importante <sup>7</sup>. O diagnóstico pré-natal da SCH é possível pela identificação de células de Chediak-Higashi em cultura de células de vilosidades coriônicas, e triagem dos pais por esfregaço de sangue periférico, verificando a presença de grânulos amplos em linfócitos e em neutrófilos, quando heterozigotos para o gene causador da síndrome <sup>7</sup>.

O diagnóstico diferencial da SCH deve ser feito com outros defeitos do sistema fagocitário tais como doença granulomatosa crônica e neutropenias <sup>7 29</sup>.

Sendo que os achados histopatológicos e o descontrole da ativação linfohistiocítica da SCH são similares àqueles da linfohistiocitose eritrofagocítica familiar, síndrome de Griscelli e síndrome hemofagocítica vírus associada. A síndrome de Griscelli se diferencia da SCH pela ausência de grânulos grosseiros citoplasmáticos<sup>2 18</sup>.

### **3. OBJETIVO**

Relatar o caso da paciente F.F., portadora de síndrome de Chediak-Higashi que esteve internada por várias vezes no Hospital Infantil Joana de Gusmão do ano de 1999 a 2001.

Apresentar uma revisão bibliográfica sobre esta patologia, discutindo os dados encontrados relacionados ao diagnóstico, evolução e conduta terapêutica.

## **4. MÉTODO**

Este trabalho retrospectivo clínico baseou-se na revisão de prontuário da paciente F.F., que esteve internada várias vezes no Hospital Infantil Joana de Gusmão do ano de 1999 a 2001. Foram coletados dados relacionados à história clínica, exames laboratoriais e conduta terapêutica instituída.

Realizada revisão bibliográfica, de 1970 a 2001, por meio das seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), OMIM, CAPES e OVID.

## 5. RESULTADOS: RELATO DO CASO

F.A.F., sexo feminino, cor branca, natural e procedente de Caçador, mãe 16 anos de idade (fumante, três maços de cigarros por dia e maconha até o quinto mês de gestação), nasceu de parto normal, pré-termo, com peso de 1800 g e estatura de 42 cm, Apgar oito no primeiro minuto e nove no segundo minuto.

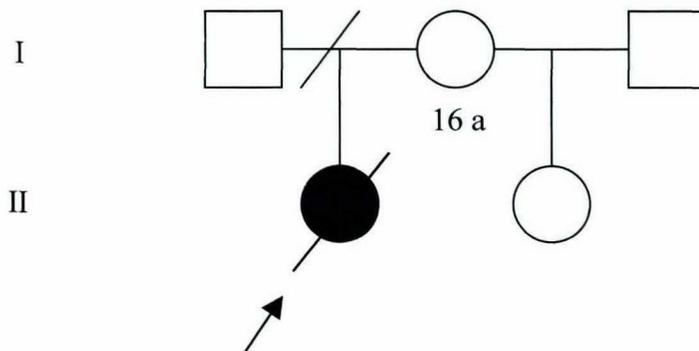


Figura 1: Heredograma no caso relatado.

Esteve internada do nascimento até 31 dias de vida por prematuridade no hospital de Caçador, recebeu alta, sendo reinternada após 15 dias.

Aos quatro meses e 17 dias foi internada no hospital de Caçador por broncopneumonia (BPN) e refluxo gastresofágico. Evoluiu com diarreia e após piora do estado geral foi transferida ao Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), onde internou com os diagnósticos de síndrome diarréico agudo (SDA), BPN, anemia, desnutrição energético-proteica de terceiro grau (DEP III grau), atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor (atraso no DNPM) e escabiose. Durante esta internação, evoluiu também com otite média aguda (OMA) e

hepatoesplenomegalia. Apresentou melhora clínica, recebendo alta hospitalar após 65 dias de internação.

Entre o sexto e oitavo mês foi internada por duas vezes no hospital de Caçador por BPN.

Aos oito meses e 15 dias, houve sua segunda internação no HIJG, com os diagnósticos de pneumonia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e DEP III grau. Durante a internação ainda foram diagnosticados pneumonia por aspiração, distúrbio da deglutição e bronquiopatia pós-viral. Em decorrência da dificuldade para se alimentar (desconforto respiratório, distúrbio da deglutição e refluxo gastroesofágico), foi iniciado suporte nutricional enteral por sonda naso-jejunal, apresentando melhora da evolução ponderal. Alta hospitalar após 103 dias de internação.

Aos 12 meses, reinternou no hospital de Caçador por BPN.

Com um ano e um mês, foi readmitida no HIJG, apresentando gengivostomatite, OMA, DEP III grau, BPN e bronquiopatia pós-viral. Observado no hemograma de controle: granulações grosseiras nos neutrófilos e raras nos linfócitos, presença de degeneração vacuolar. Alta após 33 dias de internação.

Reinternou no hospital de Caçador por BPN, com um ano e três meses.

Com um ano e quatro meses, foi internada pela quarta vez no HIJG com o objetivo de investigar-se disfunção em neutrófilos (por hemogramas com granulações grosseiras nessas células). Após avaliação com hematologia foi firmado o diagnóstico de Síndrome de Chediak-Higashi. Foram realizados punção de medula óssea, teste de atividade fagocitária dos neutrófilos ("nitroblue tetrazolium"-NBT), teste da candidina e tricofitina (tabelas I e II).

Em decorrência do distúrbio de deglutição, do refluxo gastroesofágico e das infecções pulmonares de repetição (muitas por aspiração), foi optado pela realização de uma funduplicatura associada a gastrostomia. Após esse

procedimento cirúrgico houve diminuição da frequência das broncopneumonias e também, grande dificuldade no manejo da gastrostomia, devido às várias infecções na ferida operatória. Somaram-se durante a internação três episódios de BPN, DEP de III grau (figura 2 apêndice) e atraso no DNPM, além de apresentar o fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito.

Durante esta internação F.F. foi inscrita nos programas para transplante de medula óssea (TMO) do Hospital das Clínicas em Curitiba, do Registro Brasileiro de doadores de Medula Óssea (REDOME) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os pais, irmã e avó não foram compatíveis para o transplante de medula óssea, sendo assim, a paciente permaneceu aguardando um doador compatível (tabela III). Recebia como medicações de manutenção sulfametoxazol e trimetoprim profilático, sulfato ferroso, vitamina C e polivitamínico.

Com um ano e dez meses, reinternou por sete dias no HIJG, para tratamento de BPN.

Internou no HIJG, com um ano e 11 meses por BPN, endocardite bacteriana (com vegetação em válvula tricúspide visualizada pelo ecocardiograma) e associado broncopatia crônica.

Dos dois anos e dois meses aos dois anos e quatro meses é readmitida por quatro vezes no HIJG, sendo diagnosticados em ordem cronológica: uma pneumonia viral, duas pneumonias bacterianas e na última internação BPN, dermatite na gastrostomia e infecção do trato urinário.

Aos dois anos e cinco meses, reinternou no HIJG por BPN com derrame pleural. Houve punção torácica com drenagem de material hemático e desenvolvimento de hemotórax pós-punção. A paciente apresentava icterícia, hepatoesplenomegalia (fígado a 6 cm do rebordo costal direito e baço a 4 cm do rebordo costal esquerdo), além de episódios de hemorragia nasal, oral e pela gastrostomia. Os exames laboratoriais mostravam: Pancitopenia com

eritroblastos ao hemograma, TAP diminuído, KPTT normal, e bilirrubina total e direta aumentadas (tabelas IV e V).

No vigésimo terceiro dia de internação, F.F. foi a óbito por síndrome do desconforto respiratório agudo e consequentes insuficiência respiratória aguda e parada cárdio-respiratória (quadro I).

Quadro I - Resumo das afecções no caso relatado.

Idades da paciente	Afecções relatadas
4 meses 17 dias	BPN, DRGE, SDA, DEP III grau, atraso no DNPM.
Dos 6 meses aos 8 meses	2 BPN.
8 meses 15 dias	Pneumonia, DRGE, DEP III grau, pneumonia por aspiração, distúrbio da deglutição, bronquiolopatia pós-viral.
1 ano	BPN.
1 ano 1 mês	OMA, DEP III grau, BPN, bronquiolopatia pós viral.
1 ano 3 meses	BPN.
1 ano 10 meses	BPN.
1 ano 11 meses	BPN, endocardite bacteriana, broncopatia crônica.
2 anos 2 meses	1 pneumonia viral, 2 pneumonias bacterianas.
2 anos 3 meses	BPN, dermatite na gastrostomia, infecção do trato urinário.
2 anos 5 meses	BPN com derrame pleural, evolução ao óbito.

Tabela I - Mielograma da paciente relatada.

## MIELOGRAMA

Punção de crista ilíaca. Normocelular. Relação M/E: 5.5: 1

Série branca: Normoplasia absoluta e hiperplasia relativa. Cone maturativo preservado com presença de granulações grosseiras em todos os seus elementos.

Série linfo-mono-plasmocitária: Normoplásica - normocítica.

Série megacariocítica: Hipoplasia moderada.

Série vermelha: Hipoplasia relativa.

Outros: Ausência de elementos estranhos a medula óssea. Presença de granulações grosseiras em todos os elementos da série granulocítica (Chediak-Higashi?).

Dados coletados do prontuário de F.F., do HIJG, dos anos de 1999 a 2001.

Tabela II - Exames complementares no caso relatado.

TESTE	RESULTADOS	VALORES REFERENCIAIS
PPD	< 1	não reator
NBT	5 %	3 a 10 %
Candidina	< 1	não reator
Tricofitina	5	não reator a reator fraco
Anti HIV 1 e 2	não reagente	-

Dados coletados do prontuário de F.F., do HIJG, dos anos de 1999 a 2001.

Tabela III - Tipagem HLA no caso relatado, da paciente e de doadora incompatível para transplante de medula óssea.

CLASSE DO HLA	HLA - PACIENTE	HLA - DOADORA
Classe I	HLA - A: 30, 31	HLA - A: 30
	HLA - B: 7	HLA - B: 7
	HLA - C: ----	HLA - C: ----
Classe II	BW4,6: 6	BW4,6: 6
	DR: 7	DR: 7,12
	DQ: 2	DQ: 1, 2
	DR 52, 53: 53	DR 52, 53: 52,53

PACIENTE = F.F. DOADORA = Mãe da paciente

Dados coletados do prontuário de F.F., do HIJG, dos anos de 1999 a 2001.

Tabela IV - Exames da última internação da paciente relatada.

Exames	Resultados	Valores referenciais
TAP	53,4 %	diminuído
KPTT	34 %	dentro da normalidade
Bilirrubinas totais	3,3	1,5
Bilirrubina direta	2,3	0,5
Bilirrubina indireta	1,0	1,0

Dados coletados do prontuário de F.F., do HIJG, dos anos de 1999 a 2001.

Tabela V - Hemogramas no caso relatado, dados de 1999 a 2001.

Idade de	Hb	Ht	VCM	CHCM	Leucócitos	Bastões	Segmentados	Eosinófilos	Linfócitos	Monócitos	Plaquetas	*	Eritroblastos
F.F.	g/dl	%	$\mu$ 3	g/dl	/mm <sup>3</sup>	%	%	%	%	%	/uL		%
5m	9,3	29	87	32	23.700	-	33	-	58	9	153.000	-	-
8m 15d	8,8	27	84	32,5	12.800	-	24	2	59	13	413.000	+	-
1a 1m	10,4	32	84	32,5	17.600	-	21	3	68	8	390.000	+	-
1a 11m	8,1	24	92	33,7	24.000	4	37	-	55	3	206.000	+	-
2a 5m	4,8	15	88	32	3.800	2	59	1	35	-	11.000	+	7

a = ano(s) m = mês(es) d = dia(s)

\* = Presença de granulções grosseiras nos neutrófilos e raras nos linfócitos. Degeneração vacuolar.

## 6. DISCUSSÃO

O diagnóstico da CHS deve ser considerado em qualquer criança em que haja decréscimo da pigmentação ou susceptibilidade anormal a infecções, especialmente se acompanhados de anormalidades neurológicas ou sinais da fase acelerada como hepatoesplenomegalia, icterícia e evidência de hemorragias. Pode ser estabelecido por história clínica compatível e esfregaço de sangue periférico e/ou em aspirado de medula óssea, mostrando grânulos gigantes intracitoplasmáticos nos leucócitos. Também, o exame de fios de cabelo à microscopia revela agrupamentos de melanina, e a confirmação molecular pode ser feita pela análise das mutações do DNA do paciente, mas este não é um procedimento rotineiramente realizado<sup>2 8 25</sup>.

Por ser uma doença rara e transmitida por herança autossômica recessiva, a SCH é mais frequente quando existe história familiar presente ou consanguinidade, sendo que esta é observada em aproximadamente 50% das famílias afetadas<sup>6 7</sup>. Neste caso relatado, a paciente era filha única de pais não consanguíneos e não havia história familiar positiva.

Albinismo (em geral parcial), caracterizado pela hipomelanose, é descrito na pele, olhos e cabelos. Os cabelos são claros, num tom acinzentado ou prateado quando sob luz intensa ou depois de serem lavados. A pele é geralmente pálida ou muito branca (sendo estas alterações normalmente generalizadas), mas mais evidentes na aréola do peito, que fica menos colorida. Nos olhos há aumento do reflexo avermelhado, decorrente do albinismo; e, se a hipopigmentação for importante, geralmente é acompanhada de acuidade visual reduzida, nistagmo e fotofobia<sup>2 4 8 30</sup>. Em pelo menos um dos três órgãos descritos há manifestação do albinismo parcial, sendo a ausência deste sinal restrita a poucos pacientes. O

albinismo e as infecções de repetição são geralmente as manifestações clínicas iniciais <sup>2 6 7</sup>. A paciente relatada não apresentava albinismo, característica comum na SCH, apesar de não ser obrigatória (figura 3). A ausência deste sinal dificultou e retardou o diagnóstico clínico deste caso, sendo importante salientá-lo para que esta patologia possa ser lembrada em crianças com infecções de repetição, independente da presença do albinismo.

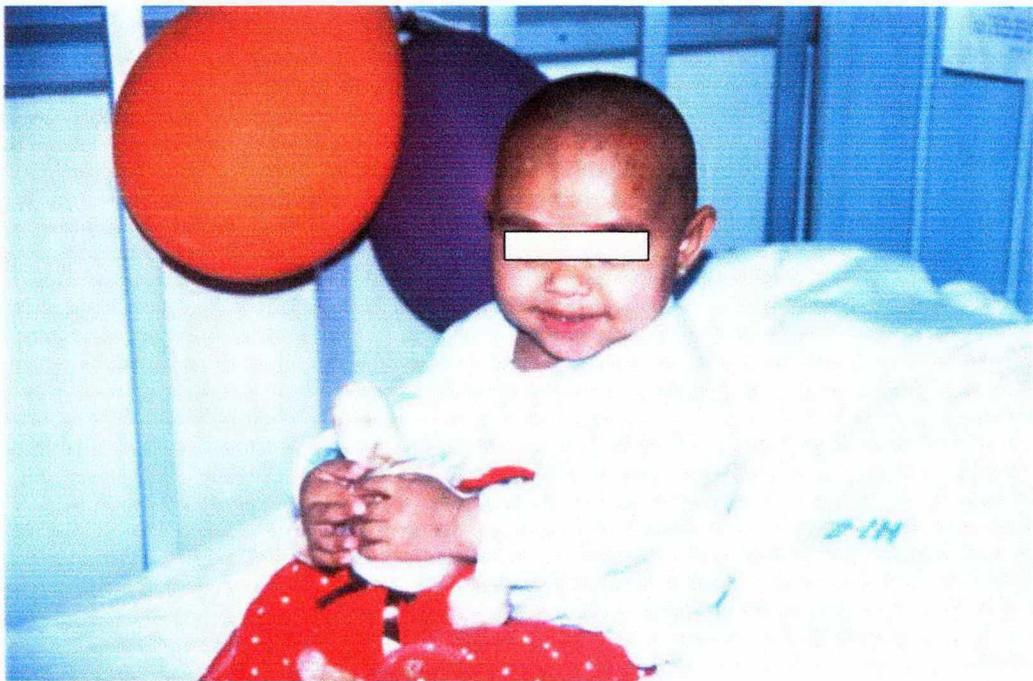


Figura 3: Foto da paciente relatada, em uma de suas internações no HIJG. Observada ausência de albinismo.

Outro fator característico nos pacientes com SCH, é a disfunção neurológica de lenta progressão. Aqueles que sobrevivem à infância, com ou sem as complicações da fase acelerada, geralmente desenvolvem manifestações neurológicas, que podem incluir deficiência mental ou progressivo declínio intelectual, convulsões, paralisia de nervos cranianos, e neuropatia periférica

progressiva, com tremor, fraqueza e rigidez muscular, marcha anormal e pé equino <sup>8 18</sup>. Estas alterações dos nervos cranianos quando do XII (paralisia da língua), do IX e X (paralisia pálate faríngeo) pares, poderiam ser a causa da disfagia na paciente relatada. Questiona-se, neste caso, se o distúrbio da deglutição seria decorrente da DRGE ou da neuropatia pela SCH <sup>31</sup>.

Também é interrogada a origem do atraso no DNPM em nossa paciente com algumas hipóteses: manifestação neurológica da SCH, falta de estímulo por parte da família, hospitalismo ou DEP III grau.

F.F. apresentava DRGE, não há correlação na literatura entre esta doença e a SCH.

Na SCH, dentre os problemas mais importantes, estão as infecções de repetição, que acometem principalmente pele, trato respiratório e mucosas, e tendem a não responder bem à terapia convencional. Há relatos de lesões intestinais semelhantes às da doença de Crohn, geralmente causadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos <sup>7</sup>. Os quadros infecciosos têm como principais agentes etiológicos *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus beta-haemolíticus*. Outros agentes etiológicos comuns, são as enterobactérias, fungos e vírus (vírus Epstein Barr, citomegalovírus, herpes simples ou varicela zoster) <sup>2 4 7 8 25 32</sup>. Nossa paciente apresentou dos quatro meses aos dois anos e cinco meses de idade (data do óbito) onze broncopneumonias, cinco pneumonias bacterianas, uma pneumonia viral, um episódio de otite média aguda, infecção de pele persistente em ferida operatória, uma endocardite bacteriana, um episódio de infecção do trato urinário e associação de hepatomegalia; achados estes, compatíveis com os da SCH.

No caso de F.F., a DEP III grau apresentada teve origem multifatorial: prematuridade, baixo peso ao nascer, distúrbio de deglutição de difícil resolução; infecções pulmonares geralmente de origem aspirativa, conseqüentes ao distúrbio da deglutição e dificuldades inerentes ao manejo e permanência das

sondas naso-enterais; infecções de repetição e baixo nível sócio-econômico. A associação destes fatores acima tende a justificar o quadro apresentado pela paciente relatada, adiando outras hipóteses diagnósticas e o diagnóstico da síndrome.

Segundo a literatura, existem e se justificam heterogeneidades clínicas entre pacientes com SCH pela heterogeneidade genética do gene causador da SCH, o que se supõe ter ocorrido no caso relatado <sup>8</sup>. A ausência de albinismo, de história familiar positiva ou consanguinidade, além da presença de infecções recorrentes e alterações neurológicas justificáveis por outros aspectos do quadro clínico de nossa paciente dificultou o diagnóstico desta síndrome. Sendo confirmado o diagnóstico deste caso atípico de SCH pelo resultado do mielograma.

Com o diagnóstico, segundo a literatura, a avaliação imunológica na SCH pode ser realizada através dos seguintes testes <sup>2</sup>:

- Para determinação da função dos anticorpos: anticorpos anti-poliiovírus e anti-sarampo, "Schick test" para anticorpos de difteria;
- De função dos linfócitos: com estimulação por mitógenos, por exemplo a fitohemaglutinina;
- Avaliação da função dos linfócitos T: testes de hipersensibilidade cutânea, como o PPD, candidina, tricofitina.
- Testes quantitativos: contagem sanguínea, determinação de imunoglobulina sérica, iso-hemaglutininas e subpopulação de linfócitos T;
- Teste de atividade fagocitária dos neutrófilos, o "nitrobluetetrazolium test" (NBT) e de capacidade bactericida pelo "acridine orange staining" <sup>2</sup>.

Outros testes laboratoriais são realizados de acordo com as condições clínicas específicas, como sorologia para alguns vírus, por exemplo EBV e citomegalovírus, avaliação da função hepática, entre outros <sup>2</sup>. Na paciente F.F. foram realizados teste de atividade fagocitária dos neutrófilos ("nitroblue

tetrazolium" - NBT) com resultados dentro da normalidade; teste da candidina (não reator), PPD (não reator) e tricofitina (reator fraco) que demonstraram diminuição da função dos linfócitos T. O teste anti HIV foi realizado, descartando a síndrome da imunodeficiência adquirida.

Cerca de 85% dos pacientes com SCH desenvolvem a fase acelerada, caracterizada pela síndrome de ativação de linfócitos e macrófagos com infiltração linfohistiocítica hepática, esplênica, de linfonodos e medula óssea; levando à febre (nem sempre associada a infecções), hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, icterícia, alterações neurológicas (sonolência, coma, parestesia, paralisia do nervo facial, déficit sensorial, degeneração espinocerebelar), tendência a hemorragias graves no sistema nervoso central e trato gastrointestinal, testes de função hepática alterados, hiperbilirrubinemia, pancitopenia com neutropenia acentuada e infiltração do SNC. A primeira fase acelerada pode ocorrer logo depois do nascimento ou muitos anos após<sup>5 7 11 33</sup>.

Uma vez que fases aceleradas tenham acontecido, períodos de remissão com terapia medicamentosa são transitórios e geralmente a evolução é para o óbito, conseqüente a infecções, fenômenos hemorrágicos, linfoma ou leucemia, durante a primeira década de vida<sup>4 6 7 18 23 33</sup>. Há indícios que na última internação F.F. tenha desenvolvido a fase acelerada, pois apresentava hepatoesplenomegalia, alteração nos testes de função hepática (TAP diminuído, KPTT normal), icterícia com bilirrubina total e direta aumentadas, pancitopenia com eritroblastos, tendência a hemorragias e a evolução ao óbito.

Quanto à terapêutica, não há conduta específica para a SCH, entretanto o tratamento das infecções e a manutenção da homeostasia têm grande importância<sup>35</sup>. Procura-se desenvolver uma ação ampla, que percorre desde medidas de suporte e cuidados profiláticos até o transplante de medula óssea<sup>6</sup>.

Medidas de suporte como o uso de antitérmicos, higiene oral e cuidados dentários, higiene do ambiente físico e orientação nutricional, fisioterapia

respiratória e motora, transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas se necessário, transfusão de glóbulos brancos não irradiados, que parece alterar o curso clínico dos pacientes <sup>7</sup>.

Nas infecções o tratamento envolve o uso prolongado de antibióticos e a importância de seu uso profilático não é clara, porém, pode ser utilizada na tentativa de reduzir a frequência de infecções, sendo a associação sulfametoxazol-trimetoprim de uso frequente <sup>7 25</sup>. Deve-se tentar identificar o agente causador das infecções, de forma que uma terapêutica específica seja instituída, através da utilização de antibióticos, antifúngicos ou antivirais. Sendo que, antivirais, como aciclovir, são indicados quando a fase acelerada relaciona-se com infecção viral <sup>7</sup>.

O ácido ascórbico (vitamina C), na dose de um grama por dia, é provável corretor do defeito do citoesqueleto, e sua função seria aumentar a quimiotaxia e atividade bactericida dos neutrófilos na SCH, mas não está satisfatoriamente comprovada pelos trabalhos realizados <sup>25 34</sup>. Alguns autores relatam que apesar da melhora da função do neutrófilo, "in vitro", não há alteração do curso clínico e outros não documentaram correção do defeito celular, nem redução do número de infecções em estudos com o ácido ascórbico. Também, administração prévia à fase linfoproliferativa não evitou o seu aparecimento <sup>7 35</sup>.

Fármacos que atuam nos microtúbulos podem ser utilizados, sendo que a colchicina parece ser eficaz no manejo da fase acelerada, e vincristina e ciclofosfamida impediriam o processo infiltrativo da fase acelerada <sup>7 20</sup>.

O interferon (IFN), segundo alguns autores, restaura parcialmente "in vitro" a atividade das células NK. Alguns autores documentaram que o IFN não foi capaz de modificar os índices de citotoxicidade de células NK de quatro pacientes com SCH pela incubação de suas células com concentrações elevadas de IFN <sup>7 36</sup>.

Resultados animadores foram observados no tratamento de um paciente durante a fase acelerada com gamaglobulina endovenosa (IVIG 400 miligramas por quilo, durante cinco dias consecutivos). O bloqueio do receptor reticuloendotelial e melhora da infecção viral e a redução da esplenomegalia (produzindo uma redistribuição do sequestro de células sanguíneas) são algumas das hipóteses para explicação destes resultados. Melhora da atividade "in vitro" das células NK foi documentada na presença de Interleucina 2 (IL-2) <sup>7 37</sup>.

Alguns autores sugerem que a esplenectomia seja considerada na impossibilidade de realizar-se um transplante de medula óssea, ou no tratamento da fase acelerada, quando 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 sobrevivência dos neutrófilos <sup>7 23 38</sup>.

Segundo a literatura, altas doses de metilprednisolona podem ser propostas como um agente terapêutico indutor de remissão transitória da fase acelerada da SCH. E que, entretanto, a esplenectomia deve ser considerada no tratamento dos casos em que a fase acelerada é associada ao hiperesplenismo e/ou casos não responsivos a outras terapias medicinais <sup>23 39</sup>. Outros autores citam que a terapia com corticóide não seria efetiva na remissão da fase acelerada, e que a expectativa de vida tem sido de 34 dias (a partir do início da fase), independente do uso de corticóides <sup>4</sup>.

O transplante de medula óssea (TMO) é a única opção de cura para a SCH. O melhor momento para sua realização não é bem definido, a princípio seria mais efetivo quando na fase precoce da doença e anterior à fase acelerada, porém a maioria dos pacientes que recebeu o transplante depois da remissão da fase acelerada sobreviveu sem evidência da doença <sup>4 7 40</sup>. É proposto, pela literatura, que o TMO halogênico seja o tratamento curativo para a SCH, e, entretanto, que o transplante não halogênico necessite de novas pesquisas para avaliação <sup>33</sup>. Deve-se ressaltar as dificuldades inerentes ao transplante de medula

óssea, como a obtenção de um doador adequado, a utilização de drogas imunossupressoras, a reação enxerto versus hospedeiro, que tornam este tratamento acessível para poucos pacientes <sup>7</sup>.

No caso relatado a terapêutica instituída foi o tratamento específico dos processos infecciosos, antibioticoterapia profilática e medidas de suporte, inclusive funduplicatura com gastrostomia. E, apesar destas medidas, a paciente evoluiu provavelmente à fase acelerada e foi a óbito por complicações desta fase, enquanto aguardava pelo TMO halogênico.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Síndrome de Chediak-Higashi. Disponível em <http://msn.com.uk/health>
2. Carnide EMG, Jacob CMA, Pastorino AC, Bellinati-Pires R, Costa MBG, Grumach AS. Chédiak-Higashi syndrome: presentation of seven cases. Rev Paul Med 1998; 116(6):1873-8.
3. Arbiser JL. Genetic immunodeficiencies: Cutaneous manifestations and recent progress. J Am Acad Dermatol 1995; 33:82-9.
4. Herman TE, Lee BCP. Accelerated phase of Chédiak-Higashi syndrome diffuse white-matter-enhancing lesions. Pediatr Radiol 1999; 29:527-29.
5. Kingsmore SF, Barbosa MDFS, Tchervevt VT, Detter JC, Lossie AC, Seldint MF, et al. Positional Cloning of the Chediak-Higashi Syndrome Gene: Genetic Mapping of the beige locus on Mouse Chromosome 13. J Investig Med 1996; 44:454-61.
6. Ballard R, Tien RD, Hogria V, Juel V. The Chédiak-Higashi syndrome: CT and MR findings. Pediatr Radiol 1994; 24:266-7.
7. Colla VA, Carvalho BTC, Douglas IC, Pires RB, Salgado MM, Sampaio MMC, et al. Síndrome de Chediak-Higashi: Relato de Caso e Revisão de Literatura. Rev bras alerg imunopatol 1998; 21(3):83-90.

8. Spritz, RA. genetic Defects in Chédiak-Higashi Syndrome and the *beige* Mouse. J Clin Immunol 1998; 18:97-105.
9. Fukai K, Oh j, Karim M, Moore KJ, Kandil HH, Ito H, et al. Homozygosity Mappin of the Gene for Chediak-Higashi Syndrome to Chromosome 1q42-q44 in a Segment of Conserved Synteny That Includes the Mouse beige Locus (bg) Am Hum Genet 1996; 59:620-24.
10. Hay Jr WW. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 14.th edition. Rio de Janeiro: Prentice; 1999.
11. Behrman RE, Dliegman RE. 3º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
12. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. Robbins Patologia Estrutural e Funcional. 5º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
13. Pires RB, Salgado MM, Joazeiro PP, Sampaio CMMS. Delayes phagocytosis and bacterial killing in Chédiak-Higashi Syndrome neutrophils detectes by a fluorochrome assay: ultrastructural aspects. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992; 87(4)L:575-81.
14. White JG, Clawson CC. The Chédiak-Higashi Syndrome: The Nature of the Giant Neutrophil Granules and Their Interactions With Cytoplasm and Foreign Particulates. Am J Pathol 1980; 98:151-96.
15. Marcondes E. Marcondes Pediatria Básica. 8º edição. São Paulo: Sarvier; 1991.

16. Ligeti E, Mócsai A. Exocytosis of Neutrophil Granulocytes. *Bioch Pharmacol* 1999; 57:1209-14.
17. Nakazawa T, Agematsu K, Yasui K, Onoder T, Inoue R, Kaneko H, et al. cytolytic mechanisms involved in non-MHC-restricted cytotoxicity in Chédiak-Higashi syndrome. *J Am Med Assoc* 1999; 1189(1):108-14
18. Spritz RA. Multi-organellar disorders of pigmentation: tied up in traffic. *Cl Genet* 1999; 55:309-17.
19. Merino F, Esparza B, Sabino E. Chediak-Higashi syndrome natural killer cells: a protein kinase C defective activation/regulation defect? *Eur J Pediatr* 1996; 155:254-58.
21. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes, SM, et al. *Nature* 1996; 382(6588):262-65.
22. Chico y, Lafita M, Duque PR, Merino F, Ochoa B. Alterations in erythrocyte membrane lipid and fatty acid composition in Chédiak-Higashi Syndrome. *Bioch Bio Acta* 2000; 1502:380-90.
23. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yildiran A. The Role of High Dose Methylprednisolone and Splenectomy in the Accelerated Phase of Chédiak-Higashi syndrome. *Acta Haematol* 1996; 96:1,5-7.
24. Certain S, Barrat F, Pastural E, Deist FL, Goyo-Rivas J, Jabado Descer, et al. *Blood* 2000; 95(3):979-83.

25. Segal BH, Holand S. Primary Phagocytic Disorders of Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47(6):1311-39.
26. CHS Gene Mutations. Disponível em <http://cbc.edu/tad/chmutmap.htm>
27. Barrat FJ, Auloge L, Pastural E, Lagelouse Rd, Vilmer e, Cant AJ, et al. Genetic and Physical Mapping of the Chediak-Higashi Syndrome on Chromosome 1q42-43. *Am J Hum Genet* 1996; 59:625-32.
28. Barrat FJ, Deist FL, Benkerrou M, Bousso P, Feldmann J, Fischer A, et al. Defective CTLA-4 cycling pathway in Chédiak-Higashi syndrome: A possible mechanism for deregulation of T lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 1999; 96:8645-50.
29. Markovik M. Chediak-Higashi-like granules in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 92(9):3475-7.
30. Araújo AC, Fortuna ES, Sampaio MMS. Cytological, cytochemical and immunological findings from two children with Chediak-Higashi syndrome. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1990; 50:261-67.
31. Porto CC. Exame Clínico. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
32. Puck J. Primary Immodeficiency Diseases. *JAMA* 1997; 278(22):1835-41.

33. Haddad E, Deist F, Blanche S, Benkerrou, Rohrlich P, Vilmer E, et al. Treatment of Chediak-Higashi Syndrome by Allogenic Bone Marrow Transplantation: Repor of 10 Cases. *Blood* 1995; 85(11):3328-33.
34. Boxer LA, Watanabe AM, Rister M, Besch Jr HR, Allen J, Baehner RL. Correction of Leukocyte Function in Chédiak-Higashi Syndrome by Ascorbate. *N Engl J Med* 1976; 295:1041-45.
35. Saitoh H, Komiyama A, Norose N, Morosawa H, Akabane T. Development of the Accelerated Phase during Ascorbic Acid Therapy in Chediak-Higashi Syndrome and Efficacy of Colchicine on its Management. *British J Haematol* 1981; 48:79-84.
36. Virelizier JL, Lagrue A, Durandy A, Arenzana F, Oury C, Griscelli C. Reversal of Natural Killer Defect in a Patient with Chédiak-Higashi Syndrome after Bone-Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306(17):1055-6.
37. Holbombe RF. Interleukin-2 induced cytotoxicity of Chediak-Higashi lymphocytes. *Acta Haematol* 1992; 87:45-48.
38. Harfi HA, Malik AS. Chediak-Higashi syndrome: clinical, hematologic, and immunologic improveinte after splenectomy. *Ann Allergy* 1992; 69:147-50.
39. Ammaturo C, Giardiello C, Pascotto R, Correra A, Tontoli N, Pellicia A, et al. Role of splenectomy in Chédiak-Higashi syndrome in its accelerated phase. *Pediatr Med Chir* 1985; 7:593-97.

40. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrllich P, Vilmer E, et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow trasnplantation: Report of 10 cases. *Blood* 1995; 40:160-72.

## **NORMAS ADOTADAS**

Para a redação deste trabalho utilizou-se da Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, resolução nº 003/00 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, 3º edição, do ano de 2000.

## RESUMO

Descrita pela primeira vez, em 1943, pelo pediatra cubano Beguez-César, a Síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma desordem rara, de herança autossômica recessiva, que apresenta uma desordem celular generalizada afetando todos os leucócitos e células que contêm grânulos, resultando em infecções recorrentes, manifestações oculares, neurológicas e dermatológicas. A idade média de vida é de seis a dez anos.

Caracteristicamente há uma fase agressiva da doença, a fase acelerada, clinicamente representada por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, icterícia, hemorragias, sinais neurológicos e linfonodopatia. Nesta fase há infiltração visceral com histiócitos e linfócitos, associada à eritrofagocitose.

A confirmação do diagnóstico se faz pelo achado de granulações grosseiras intracitoplasmáticas em leucócitos e/ou em punção de medula óssea. A conduta terapêutica não é bem definida, mas o único tratamento curativo é o transplante de medula óssea halogênico.

A paciente F.F. relatada esteve por vezes internada no Hospital Infantil Joana de Gusmão, dentre os anos de 1999 a 2001. Tendo desenvolvido um caso atípico de SCH: Apresentava infecções recorrentes, associadas a desnutrição energético-proteica de terceiro grau e distúrbio da deglutição, não figurando o albinismo parcial. Seu diagnóstico foi confirmado com a punção de medula óssea.

Enquanto aguardava pelo transplante de medula óssea, a paciente provavelmente desenvolveu a fase acelerada com hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragias, pancitopenia e foi a óbito por complicações decorrentes desta fase.

## SUMMARY

Chediak-Higashi syndrome (CHS) was first Described by Beguez-Cesar, a Cuban pediatrician, in 1943; this is a rare disorder, autosomal recessive, in which a generalized cellular disorder affects all granule-containing cells, resulting in recurrent infections and ocular, neurological, and oculocutaneous albinism. The average life expectation is between six to ten years.

An aggressive phase of the disease, named the accelerated phase, is characterized clinically by fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, bleeding, neurological signs, and lymphadenopathy and pathologically by visceral infiltration with histiocytes and lymphocytes associated with erythrophagocytosis.

The diagnosis was established by detection of giant intracytoplasmic granules in leukocytes and/or bone marrow aspirate. The treatment of choice for CHS is HLA-identical bone marrow transplantation.

The patient reported, F.F., was interned in Hospital Infantil Joana de Gusmão, amongst 1999 and 2001. She developed a different case of CHS, with recurrent infections, malnutrition, deglutition alterations, but did not present albinism. The diagnosis was confirmed by bone marrow aspirate.

The patient developed accelerated phase, while waiting for bone marrow transplantation, the complications of this phase were the cause of death.

# APÊNDICE

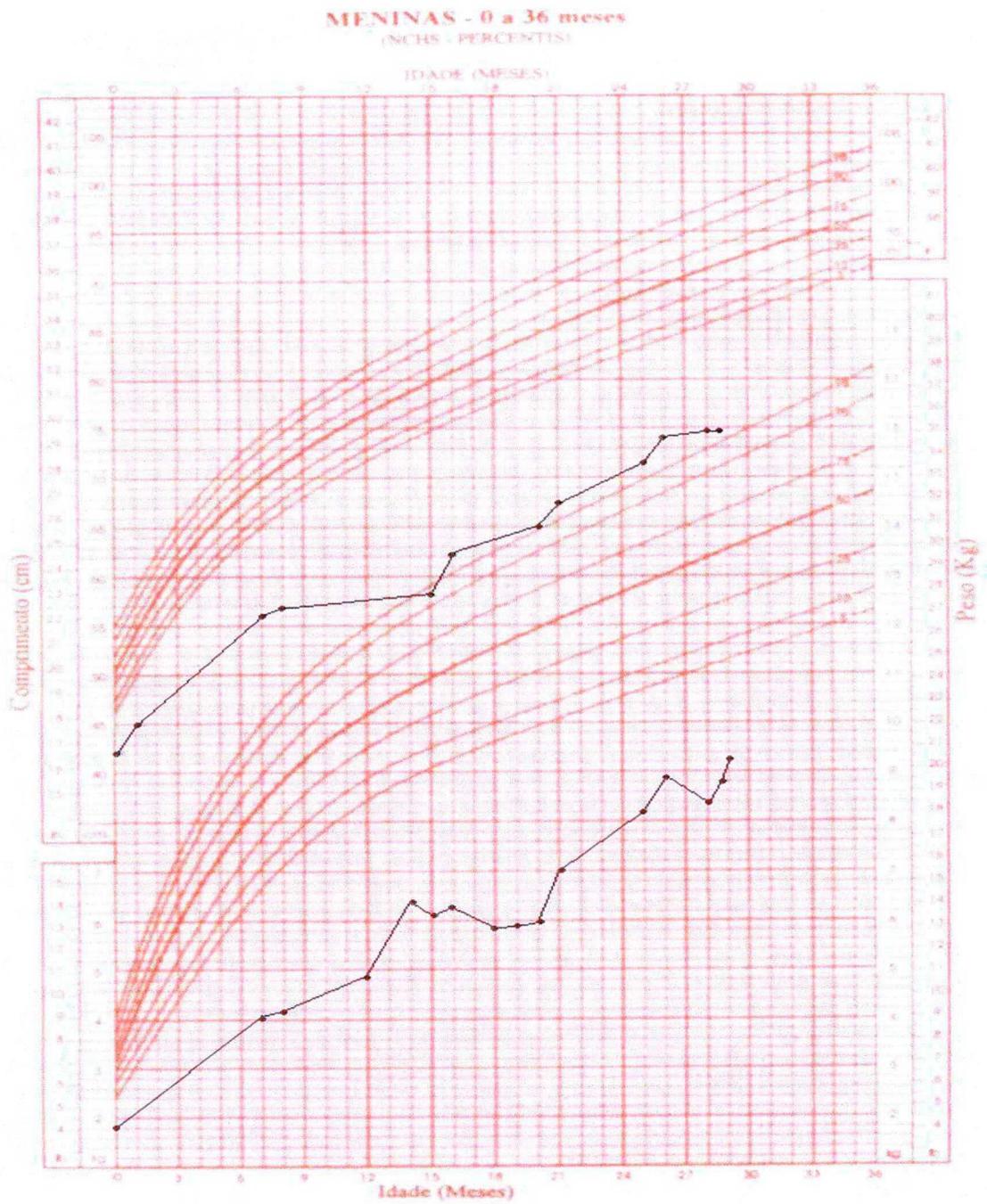


Figura 2: Gráfico de ganho pondero-estatural, da paciente relatada. Dados colhidos do prontuário do HIJG de 1999 a 2001.

**TCC  
UFSC  
PE  
0458**

**N.Cham. TCC UFSC PE 0458**  
**Autor: Steinbach, Mayke F**  
**Título: Síndrome de Chediak-HJigashi :**



972806156

Ac. 254053

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM