



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**CURSO CLINICO EN LOS PACIENTES CON
SINDROME DE CHEDIAK HIGASHI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
INFORME DE CASOS**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

DR. OSCAR ZAVALETA MARTINEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2004

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**CURSO CLÍNICO EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CHÉDIAK HIGASHI
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
INFORME DE CASOS**

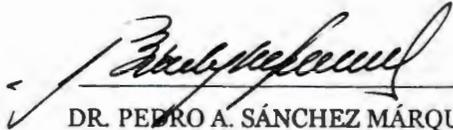
TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

DR. OSCAR ZA VALETA MARTINEZ

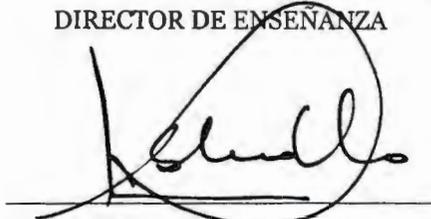
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

CURSO CLÍNICO EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CHÉDIAK -HIGASHI EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

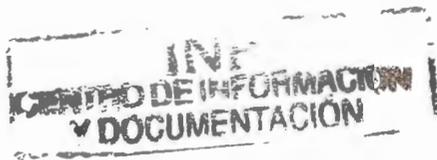


DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. VICTOR M. HERNÁNDEZ BAUTISTA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INMUNOLOGIA
Y TUTOR DEL TRABAJO FINAL

INDICE



I. RESUMEN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. JUSTIFICACIÓN	3
IV. OBJETIVO	3
V. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	3
VI. MATERIAL Y METODOS	3
VII. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	3
VIII. DESCRIPCIÓN DE LOS METODOS	3
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	4
X. CONSIDERACIONES ETICAS	4
XI. FACTIBILIDAD	4
XII. RESULTADOS	4
XIII. DISCUSIÓN	9
XIV. CONCLUSIONES	13
XV. HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS	14
XVI. BIBLIOGRAFÍA	16

CURSO CLÍNICO EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es un desorden autosómico recesivo infrecuente, de todas las células que contienen gránulos lisosomales secretores, caracterizado por albinismo oculo-cutáneo, infecciones recurrentes e inmunodeficiencia. La muerte ocurre habitualmente como resultado de infecciones severas, fase acelerada, o hemorragias.

Objetivo. Describir el curso clínico en pacientes pediátricos con SCH.

Tipo y diseño del estudio. Curso clínico. *Diseño del estudio.* Informe de casos. *Descripción de los métodos.* Se revisaron los registros clínicos de los pacientes con diagnóstico de SCH diagnosticados en la consulta externa y hospitalización del servicio de Inmunología de enero de 1970 a enero del 2003 en el Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados. Se encontraron 7 pacientes, cinco varones y 2 mujeres. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron albinismo oculo-cutáneo, infecciones recurrentes, y retraso psicomotriz. Además se evidenciaron gránulos gigantes en leucocitos en el frotis en sangre periférica, y distribución anormal melanina en el examen microscópico del cabello. Cuatro pacientes desarrollaron fase acelerada, asociándose a infección por Epstein Barr Virus en un caso. Cinco pacientes fallecieron, 3 de complicaciones infecciosas durante la fase acelerada, 1 de choque séptico y otro por enfermedad de injerto contra huésped. Dos pacientes sobreviven con retraso psicomotriz moderado. El tratamiento incluyó antibióticos, ácido ascórbico, metotrexate, prednisona, y gammaglobulina intravenosa (GGIV). El trasplante de células de cordón umbilical fue realizado en un paciente, el cual falleció por enfermedad de injerto contra huésped.

Conclusiones. El albinismo oculo-cutáneo, infecciones recurrentes, inmunodeficiencia, pancitopenia, y gránulos gigantes en leucocitos son claves para el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado previo al trasplante de médula ósea. En el SCH se debe descartar infección por EBV. El tratamiento con GGIV es útil en el tratamiento de la fase acelerada.

CURSO CLÍNICO EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Dr. Oscar Zavaleta Martínez ¹, Dr. Víctor M. Hernández Bautista ²

Médico egresado del curso de Alergia e Inmunología ¹, Médico adscrito al servicio de Inmunología ².
Instituto Nacional de Pediatría.

ANTECEDENTES.

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es un desorden autosómico recesivo infrecuente asociado a hipopigmentación cutánea, cabello gris plateado, infecciones bacterianas de repetición e inmunodeficiencia primaria, que llevan a un síndrome de activación de linfocitos T y macrófagos o "fase acelerada", que se manifiesta con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, y pancitopenia que suele ser fatal(1-3). El SCH es una inmunodeficiencia que fue reportada primero por Beguez-Cesar en 1943, posteriormente es descrita por Steinbrinck (1948), Chediak (1952) y Higashi en 1954. De acuerdo al grupo latinoamericano de inmunodeficiencias primarias (por sus siglas en inglés LAGID), el SCH pertenece al grupo de inmunodeficiencias asociadas con defectos de fagocitosis. El diagnóstico se realiza mediante los hallazgos clínicos compatibles, infecciones frecuentes, y signos de fase acelerada. El dato clave en el SCH es el frotis de sangre periférica que muestra la presencia de gránulos gigantes en células granulares como neutrófilos. El examen microscópico del cabello muestra distribución anormal de melanina en el tallo en múltiples agrupamientos con un patrón regular (4-9). El diagnóstico diferencial se realiza con entidades que cursan con albinismo oculocutáneo como el síndrome e Griscelli, síndrome de Elejalde, y síndrome de Hermansky-Pudlak (19-20). Además se debe distinguir con entidades que cursen con fase acelerada como la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, enfermedad linfoproliferativa ligada a X, y hemofagocitosis reactiva a virus (12,13). El gene mutado en el SCH, denominado CHS1/LYST, se ha mapeado en el cromosoma 1q42-43 (10,11). El análisis genético de la mutación puede confirmar el diagnóstico. El tratamiento del SCH incluye el uso de antibióticos, manejo hemodinámico, drenajes quirúrgicos, y ácido ascórbico. En la fase acelerada se han reportado resultados variables incluyendo esteroides,

inmunosupresores, inmunomoduladores, y esplenectomía (27-34). El trasplante de médula ósea HLA idéntico es curativo y previene la fase acelerada (39-41). El pronóstico en SCH es relativamente pobre, un 85% desarrolla la fase acelerada que puede ser fatal, y fallecen en la primera década de la vida (12,13,15,16).

JUSTIFICACIÓN. No está documentado el curso clínico de los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVO. Conocer el curso clínico de los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Criterios de Inclusión:

1. Edad menor a 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico definitivo de síndrome de Chédiak-Higashi.

Criterios de Exclusión.

Pacientes con expediente incompleto (menos del 80% de la información requerida).

Criterios de eliminación. Ninguno

MATERIAL Y METODOS.

Tipo y diseño del estudio. Curso clínico. *Diseño del estudio.* Informe de casos. *Descripción de los métodos.* El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría. Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia primaria de enero de 1970 a enero del 2003. Aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Chédiak-Higashi y diagnosticados en la consulta externa y hospitalización del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría fueron incluidos en el estudio. Se registraron de cada paciente las siguientes variables: género, edad, procedencia, antecedentes familiares, perinatales y de consanguinidad; tiempo de evolución de los

síntomas previos al diagnóstico, manifestaciones clínicas específicas (albinismo oculocutáneo, cabello plateado, infecciones por órgano o sistema y germen aislado, hepato-esplenomegalia, neurológicas) y alteraciones de laboratorio (hematológicas, inmunológicas, IgM para el virus Epstein Barr y citomegalovirus, frotis en sangre periférica, examen microscópico de cabello o piel); tratamiento recibido, evolución y desenlace. *Análisis estadístico.* Se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas fueron resumidas en proporciones y frecuencias simples. Para el resumen de las variables cuantitativas se utilizó la mediana como medida de tendencia central y los límites intercuartiles como medidas de dispersión. La información se capturó en una hoja de cálculo del programa SPSS 10.0.

Consideraciones éticas. Por tratarse de un informe de casos no amerita aprobación por el comité de ética.

Factibilidad. Se cuenta con un registro de los casos de inmunodeficiencias primarias, por lo que se considera que el estudio puede realizarse. No se requirió de un financiamiento económico adicional

RESULTADOS.

Descripción del grupo en general.

Siete pacientes cumplieron con los criterios de selección durante el período de estudio. La mediana para la edad al diagnóstico fue de 30 meses (Liq 9 - 180, límites 2 - 204) y para el tiempo de evolución del padecimiento previo al diagnóstico fue de 27 meses (Liq 8.5 - 175, límites de 1.5 - 192 meses).

Cinco fueron hombres y dos mujeres. Se encontró una relación 2.5:1 a favor del sexo masculino. El 71.5% era residente de provincia. Cuatro pacientes presentaron el antecedente de un familiar fallecido a edad temprana (hermano fallecido con diagnóstico de neuroinfección antes del año de edad). Cuatro pacientes presentaron el antecedente de otros familiares con cabello plateado. La consanguinidad entre los padres (primos hermanos en primer o segundo grado) fue reportada en cinco pacientes.

Cuadro clínico.

Como se muestra en la tabla 1, la hipopigmentación de cabello y cutánea, junto con las infecciones fueron las manifestaciones más comunes. El albinismo ocular se encontró en 4 de los pacientes revisados. Tres pacientes presentaron hiperpigmentación cutánea en zonas expuestas al sol. La afección neurológica se encontró en 4 pacientes. El retraso psicomotor fue la manifestación neurológica más común. Cuatro pacientes presentaron fase acelerada, en uno de los cuales se documentó infección por Epstein Barr Virus (EBV). Dentro de las manifestaciones hemorrágicas, tres pacientes presentaron petequias y equimosis, uno de los cuales también presentó melena.

Tabla 1. Signos clínicos

Signo	Frecuencia
Cabello hipopigmentado	7/7
Piel hipopigmentada	7/7
Piel hiperpigmentada	3/7
Albinismo ocular	4/7
Infecciones (pulmonares, cutáneas, sepsis)	7/7
Afección neurológica	4/7
Fase acelerada	4/7
Manifestaciones hemorrágicas	3/7

La manifestación neurológica más frecuente fue el retraso psicomotriz, seguido por convulsiones parciales complejas en un paciente, cuadriparesia espástica y nistagmos horizontal continuo en un caso (Tabla 2). No se documentó neuropatía periférica en ningún caso.

Tabla 2. Afección neurológica

Signo	Frecuencia
Retraso psicomotriz	4/7
Convulsiones	1/7
Cuadriparesia espástica	1/7
Nistagmo horizontal continuo	1/7
Neuropatía	0

Cuatro pacientes presentaron como complicación la fase acelerada, caracterizada por hepatoesplenomegalia, fiebre y pancitopenia. Dos pacientes presentaron adenomegalias (Tabla 3). En uno de los casos se documentó infección por EBV.

Tabla 3. Fase acelerada

Signo	Frecuencia
Hepatoesplenomegalia	4/7
Bicitopenia o pancitopenia	4/7
Fiebre	4/7
Linfadenopatía	2/7

Hallazgos de laboratorio.

Como se muestra en la tabla 4, el hemograma de ingreso indico pancitopenia en 1 paciente y bicitopenia en 3 casos. Tres pacientes presentaron neutropenia de moderada a severa.

Tabla 4. Hemograma de ingreso

Parámetro	Hb (gr/dl)	Leucocitos (cel/mm ³)	Segmentados %	Linfocitos %	Plaquetas cel./ul
Paciente					
1	4	13 400	22.8	65	81 000
2	8.5	10 000	54	37	400 000
3	9.1	22 000	9	90	90 000
4	4.6	16 350	-	100	40 000
5	12	5 500	39.6	60	241 000
6	12	5 500	39.6	40	531 000
7	4.9	2 900	3	96	30 000

El frotis en sangre periférica fue compatible con SCH en todos los casos. Se realizo aspirado de médula ósea en 2 de los casos, uno de los cuales mostró infiltrado histiocítico. En ambos se descarto proceso leucémico.

La determinación de inmunoglobulinas se realizó en 3 pacientes, los cuales presentaron hipergammaglobulinemia a expensas de IgG, asociada con proceso infeccioso. La determinación de NBT se realizo en 3 casos, resultando normal. El CH50 realizado en 2 casos, también fue normal.

Infección por órgano y germen aislado

Las infecciones más frecuentes fueron las neumonías en 4 casos, siendo recurrente en uno, en el mismo caso se aisló *s. pyogenes* de lavado bronquial. Tres pacientes presentaron abscesos cutáneos, no recurrentes. Un paciente presentó varicela. Cinco pacientes cursaron con choque séptico sin germen aislado. Cuatro cursaron con infección gastrointestinal, y dos con IRAs. En ningún caso se documentó meningitis.

Marcaadores inmunológicos y agentes infecciosos.

Se investigó infección por EBV en 2 casos, en un paciente con fase acelerada se evidenció infección aguda por EBV con EBV-VCA IgG (+), EVB EA (+) y linfocitos infectados por EBV 25%. En otro caso se realizó prueba de Paul Bunnell resultando negativa. En un caso se detectó IgM (+) contra el *virus de la Hepatitis A*.

El análisis microscópico de cabello fue compatible con SCH en todos los casos. Demostró distribución uniforme de grumos de melanina. La biopsia de piel se efectuó en 4 pacientes, en 3 demostró la presencia de melanosomas gigantes en macrófagos dérmicos sugestivas de SCH y en uno la piel fue atrófica. No se realizó estudio genético del defecto molecular.

Tratamiento.

Dentro del tratamiento 6 pacientes recibieron antibióticos por periodos variables. Uno con infección por EBV recibió aciclovir a dosis de 500mg/m²sc/do por 1 semana sin mejoría. El ácido ascórbico fue empleado en 5 casos a dosis de 150-2000 mg/día por 3.3 a 5 meses sin modificación de la enfermedad. La prednisona fue empleada en 3 pacientes a dosis de 1 mg/kg/día por 3-5 meses sin efecto sobre la fase acelerada. Teniendo como efectos adversos el incremento ponderal, hipertriosis y fascies de luna llena no severos.

Un paciente con fase acelerada y evidencia de EVB recibió tratamiento con prednisona y metotrexate a 0.1 mg/kg/sem. sin respuesta. Por lo que se suspendió el inmunosupresor y se agregó gammaglobulina intravenosa (GGIV) a razón de 400 mg/Kg/dosis con resolución de la fase acelerada y recuperación de la pancitopenia. Posteriormente fue tratado con 4 dosis mensuales de GGIV presentando resolución de la fase acelerada, sin demostrar reacciones secundarias al inmunomodulador, y sin recaídas posteriores. Finalmente recibió trasplante de células de cordón compatible, falleciendo por una reacción de injerto contra huésped.

Evolución y desenlace.

En general como se demuestra en la tabla 5, cuatro pacientes desarrollaron fase acelerada, resultando fatal en 3 casos. El cuarto caso que había sobrevivido, recibió trasplante de células de cordón umbilical, falleciendo de enfermedad de injerto contra huésped. Un paciente falleció por choque séptico con foco pulmonar. Sobreviven 2 pacientes, ambos hermanos, adolescentes, que manifiestan retraso psicomotriz moderado y reciben solo ácido ascórbico.

Tabla 5. Complicaciones

Complicación	Frecuencia
Fase acelerada	4/7
Choque séptico	1/7
Afección neurológica	4/7
Enfermedad de injerto contra huésped	1/7
Hemorrágicas	0/7
Estado al término de la revisión (sobreviven)	2/7

Discusión.

El SCH es un padecimiento infrecuente, aunque no contamos con información precisa sobre su incidencia y prevalencia en nuestro medio, reportes de otros países informan una incidencia de 3 casos por 15 500 admisiones hospitalarias (42), no obstante su verdadera frecuencia parece ser mucho menor. Es una patología en general poco conocida por la comunidad médica, y no se encuentran en México publicaciones que hagan referencia a la experiencia de esta enfermedad en niños. Debido a que los casos de esta enfermedad se concentran en instituciones de tercer nivel como la nuestra, nos ha sido posible reunir una serie pequeña, pero importante reportada de pacientes con SCH en edad pediátrica en nuestro medio.

Se realizó el diagnóstico de SCH en base a la historia clínica, exámenes de laboratorio y hallazgos microscópicos característicos de SCH en todos los pacientes.

La edad de presentación y la relación en cuanto a género fue muy similar a lo reportado por otros autores (12,13,16,26). Además se encontró el antecedente de consanguinidad familiar en 5 de los casos, que es compatible con esta entidad de herencia autosómica recesiva. Cuatro pacientes demostraron antecedentes familiares de muertes a edad temprana, compatibles con inmunodeficiencia primaria. El gene mutado se ha mapeado en el cromosoma 1q42-43 que codifica un polipéptido de 3801 aminoácidos, que encoda una proteína citoplasmática probablemente involucrada en el tráfico intracelular de proteínas (LYST/CSH1), implicada en la función de los microtúbulos. El diagnóstico molecular del SCH es difícil debido al gran tamaño del gene LYST y por las diversas mutaciones que han sido identificadas (6,7,10,11).

Las manifestaciones más frecuentes en nuestra serie fueron la hipopigmentación de cabello, piel, y ocular, acompañado de infecciones e inmunodeficiencia. Tres pacientes presentaron hiperpigmentación cutánea en áreas expuestas al sol, hallazgo que no se reporta con frecuencia en otras series, sin embargo Fukai y col. y Yukishige lo encontraron en 16 de 30 casos. La posible explicación de este fenómeno es un defecto en la degradación de melanosomas, además del incremento constitutivo en la actividad de la tirocinasa en poblaciones de piel oscura, en respuesta a la exposición cutánea solar repetitiva (19).

Los pacientes con SCH cursan con infecciones recurrentes, crónicas, o severas a cualquier nivel, la mayoría por agentes piógenos, entre los que predominan *estreptococos* y *estafilococos* (14,15). En

nuestra casuística las infecciones más frecuentes fueron las neumonías, abscesos cutáneos, y choque séptico. Sólo se aisló *Streptococcus pyogenes* en secreción bronquial en un caso de neumonía.

En lo que respecta a las infecciones virales, está documentado que los virus del grupo herpes (EBV, Citomegalovirus) pueden desencadenar la fase acelerada del SCH (16). En nuestra serie, sólo se documentó en un paciente con fase acelerada serología positiva (IgG, EA) para EBV.

Algunos pacientes que sobreviven la niñez, con o sin complicaciones de fase acelerada, comúnmente desarrollan manifestaciones neurológicas que incluyen convulsiones, retraso mental, o declinación intelectual progresiva, nistagmo, parálisis flácida o tónica y neuropatía periférica. No está claro si estas manifestaciones son primarias o resultan de infiltración cerebral durante la fase acelerada previa no diagnosticada (12). En nuestra serie la manifestación más frecuente fue el retraso psicomotor, seguido por convulsiones parciales complejas, y cuadriparesia espástica. No se evidenció la presencia de neuropatía periférica, que es una complicación tardía en SCH (15).

Cerca del 85% de los pacientes con SCH progresan a una fase acelerada frecuentemente mortal, caracterizada por un síndrome linfoproliferativo, con infiltrado linfohistiocítico generalizado, fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y hemorragia (22-25). En nuestra serie el 57% de los pacientes cursó con fase acelerada. En un caso se documentó infección por EBV, el cual se sabe es un desencadenante de la fase acelerada (16).

En lo que se refiere a los métodos de diagnóstico, el hallazgo clave en el SCH es la presencia de gránulos gigantes en neutrófilos en el frotis de sangre periférica. Además de agrupamientos anormales de melanina en el tallo del cabello observados al microscopio (12,13,16,17). Ambos datos se corroboraron en todos los casos. La biopsia de piel se realizó en 4 casos, en 3 se demostraron los melanosomas gigantes en macrófagos dérmicos típicos reportados por otros autores.

El diagnóstico diferencial se realizó con entidades que cursan con albinismo oculocutáneo como el síndrome de Elejalde y el síndrome de Griscelli (SG), la primera se asocia con alteración neurológica severa de inicio temprano, sin datos de fase acelerada, ni gránulos gigantes en neutrófilos. El SG se diferencia por la ausencia de gránulos gigantes en leucocitos y gránulos de pigmento más grandes en el cabello (16,19,20). El síndrome de Hermansky Pudlak también se caracteriza por albinismo oculocutáneo, hemorragias y depósito de lipofuscina en varios órganos. En contraste con el SCH, las células carecen de gránulos gigantes y los pacientes no están predispuestos a infección recurrente (19).

Además se debe distinguir de entidades que cursan con fase acelerada como la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, enfermedad linfoproliferativa ligada a X, y hemofagocitosis reactiva a virus. Que son entidades que no cursan con albinismo oculocutáneo, ni alteraciones microscópicas en leucocitos y cabello (12,13,16).

Tratamiento. No existe tratamiento específico para el SCH. El diagnóstico y el tratamiento de las infecciones es de gran importancia. El ácido ascórbico (vitamina C) mejora la quimiotáxis y actividad bactericida de los neutrófilos (34,35). No obstante, el manejo de la fase acelerada es difícil. El tratamiento con bolos de metilprednisolona, la quimioterapia con VP-16, vincristina, vinblastina, ciclosporina A, e inmunoterapia con globulinas antitimocito, y esplenectomía pueden inducir remisiones transitorias de la fase acelerada, pero las recaídas son menos sensibles al tratamiento y finalmente llevan a la muerte (29-34). El trasplante de médula ósea HLA idéntico permanece como el único tratamiento curativo en esta enfermedad, ya que corrige el defecto citotóxico y previene la fase acelerada de la enfermedad, aunque no afecta el albinismo oculocutáneo o manifestaciones neurológicas ya establecidas (39-41).

En nuestra casuística, la mayoría recibió tratamiento con antibióticos, ácido ascórbico, y esteroides sistémicos. Un paciente recibió inmunosupresor. En general, la respuesta no fue satisfactoria, coincidiendo con los resultados de otras series (12).

Un paciente con fase acelerada y EBV recibió esteroide, y gammaglobulina intravenosa (GGIV) por 4 meses, presentando remisión de la fase acelerada, con disminución de la hepatoesplenomegalia, resolución de la fiebre, y recuperación hematológica (pancitopenia), sin efectos colaterales del inmunomodulador (34).

En este caso el mecanismo de acción de la GGIV postulado es por: (1) bloqueo de coestimulación celular, (2) bloqueo de fagocitosis plaquetaria y eritrocitaria por fagocitos mononucleares en bazo, (3) inducción de apoptosis, (4) bloqueo de citocinas como IL-2, e IL-6, y (5) bloqueo directo del EBV o sus productos (35-38).

Evolución y Desenlace. El pronóstico a largo plazo en SCH es relativamente pobre. Muchos pacientes no sobreviven la primera década de la vida. Algunos estudios han reportado que un 66% de los pacientes fallecen a los 3.1 años de edad, usualmente por infecciones piógenas, hemorragia o complicaciones de la fase acelerada (12). En nuestra serie 5 pacientes fallecieron antes de los 10 años, 3

por fase acelerada, uno por choque séptico, y uno por enfermedad de injerto contra huésped. No obstante, un 10-15% de los pacientes presenta un curso clínico leve y pueden sobrevivir hasta la vida adulta con pocas o aún sin infecciones severas, pero continúan desarrollando manifestaciones neurológicas severas progresivas que pueden llegar a ser incapacitantes, resultado de formación defectuosa de microtúbulos que lleva a transporte axonal anormal (15). Muchos de estos pacientes parecen tener mutaciones leves del gene del CHS1, resultando en sustitución de aminoácidos que puede afectar la función parcialmente (43). En nuestra serie 2 hermanos adolescentes sobreviven, sólo con retraso psimocotriz moderado.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que al ser un grupo pequeño no se considera estadísticamente significativo. Es un estudio que al ser retrospectivo no se encontró en los expedientes toda la información deseada. Asimismo la mayoría de los pacientes no recibió tratamiento de la fase acelerada con GGIV, para poder valorar mejor el efecto de este inmunomodulador.

Conclusiones

1. El albinismo oculocutáneo, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes y gránulos gigantes en leucocitos establecen el diagnóstico del SCH.
 2. La fase acelerada en el SCH representa una causa importante de mortalidad en esta enfermedad, siendo necesario el diagnóstico y tratamiento inmediato.
 3. El empleo de GGIV asociado a corticoterapia puede ser empleado en estos pacientes para controlar la fase acelerada previo al trasplante de médula ósea.
 4. En pacientes con SCH con fase acelerada se debe de investigar infección asociada por EBV, y CMV como agentes desencadenantes.
 5. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo de la enfermedad porque revierte las anomalías hematológicas e inmunológicas.
- No encontramos diferencias significativas en el cuadro clínico, complicaciones, y evolución a lo reportado por otros autores.

HOJA DE COLECCION DE DATOS

Curso Clínico en los Pacientes con Síndrome de Chédiak-Higashi en el Instituto Nacional de Pediatría.

I. FICHA

Nombre: _____ Numero de registro: _____
 Fecha de Nacim: (día/mes/año) _____ Edad al diagnóstico: _____ Genero: M_/F____
 Ciudad de Nacim: _____ Región _____
 Informante: _____ Fecha Registro: _____ Teléfono: _____
 Antecedente de inmunodeficiencia(muertes tempranas, misma enf) _____ Consanguinidad: _____
 Tiempo de evolución previo al diagnóstico: _____

II.-CUADRO CLINICO:

Presentación:

Edad: _____ años _____ meses. Peso: _____ talla: _____ Retraso pondoestatural. Si: _____ No: _____

A).Cabello hipopigmentado(cabellos plateados) Si _____ No _____

b). Piel hipopigmentada: Si _____ No _____

c).Albinismo ocular parcial_Si ___No___ d).Nistagmos: Si ___No___ Estrabismo_ si ___ No_

e).Equimosis _____ Petequias _____, Epistaxis _____, STD _____

F).INFECCIONES

Tipo	Edad inicio	Crónica	Recurrente	Número	Organismo/ Comentario
IRA/OM					
SINUSITIS					
NEUMONÍA					
DIARREA					
MENINGITIS					
INF. CUTÁNEA					
CANDIDIASIS					
IVU/ PIELONEFRITIS					
SEPSIS					
OTRAS					

G).Neurológico:

Retraso psicomotriz Si _____ No _____

Convulsiones Si _____ No _____

Parálisis Flácida/Tónica Si _____ No _____

Neuropatía Si _____ No _____

Otros: _____

LCR: _____

H).Fase Acelerada

-Hepato-esplenomegalia: Si _____ No _____

-Pancitopenia Si _____ No _____

-Linfadenopatía Si _____ No _____

-Fiebre (oC) Si _____ No _____

II.-LABORATORIO:

1).Biometría hemática de ingreso

Hb (g/dl) _____

Leucocitos (Cel./mm3) _____ Segmentados(%) _____ Linfocitos(%) _____ Plaquetas _____

2).Frotis de sangre Periférica: _____

3). Aspirado de Médula ósea: _____

4).Inmunológicos: IgG _____ IgA _____ IgM _____ NBT _____ Isohemaglutininas _____

Otros (AAN, CH50, P. Hipersens. Tardía) _____ Asociación con otra enfermedad inmunológica:

5).SEROLOGIA:

EBV: IgM VCA// _____ IgG _____ Cultivo EBV _____ Otros EBV _____ Otros virus: _____

III.-GABINETE: Potenciales : SS, VCN _____ Auditivos _____ Visuales _____

IV.-ANATOMOPATOLOGÍA

1.Biopsia de Piel: _____

2.Análisis microscópico de cabello: _____

V.-DEFECTO MOLECULAR: Si _____ No _____

VI. TRATAMIENTO

	Tiempo (duración)
Antibióticos	
Vitamina C	
Esteroides	
Inmunosupresores	
Gamma globulina endovenosa	
Antibióticos	
Antivirales(Aciclovir)	
Esplenectomía	
Transplante de médula ósea o Cordón U.	
Respuesta al tratamiento	

Inicio tratamiento desde el diagnóstico: _____

Estado Actual; Vivo _____ Finado _____

VII. Complicaciones:

-Fase Acelerada: _____

-Infecciones: _____

-Hemorrágicas : _____

-Neuropatía: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Chediak MM. Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial. Rev Hematol 1952;7:362-7.
2. Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules; the first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase. Tohoku J Exp Med 1954;59:315-32.
3. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1972;51:247-80.
4. Kjedeldsen L, Calafat J, Borregaard N. Giant granules of neutrophils in Chediak-Higashi syndrome are derived from azurophil granules but not from specific and gelatinase granules. J Leukoc Biol 1998;64:72-7.
5. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. Current Opinion in immunology 2003. 15:516-21.
6. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. Mol genet Metab 1999;68:283-303.
7. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. Curr mol med 2002;2:469-77
8. Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi Syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. Pigment Cell Res 2002;15:251-7.
9. Ward DM, Griffiths GM, stinchcombe JC, Kaplan J. Analysis of the lysosomal storage disease Chediak-Higashi syndrome. Traffic 2000;1:816-22.
10. Barrat FJ, Auloge L, Pastural E. Genetic and physical mapping of the Chediak-Higashi syndrome on chromosome 1q42-43. Am J Hum Genet 1996;59:625-32.

11. Pulkkinen L, Ringpfeil F, Uitto J. Progress in inheritable skin diseases: Molecular bases and clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:91-104.
12. Spritz RA. Chediak-Higashi in Ochs HD, editor. *Primary immunodeficiency disorders a molecular and genetic approach*. Oxford University Pres. 1999. p.389-96.
13. Uzel G, Holland SM. Phagocyte Deficiencies in Clinical immunology in Rich RR. *Clinical Immunology. Principles and practice*. Vol. I; 2a ed. England. Mosby. P. 37.1-37.18.
14. Hanson IC. Congenital immunodeficiencies in clinical management of infections in immunocompromised infants and children 2001. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; p. 105.
15. Mackay IR, Rosen FS. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
16. de Saint Basile G. Chédiak-Higashi and Griscelli syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:301.
17. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1311-38.
18. Etzioni A. Novel aspects of phagocytic cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:535-40.
19. Al-Khenaizan S. Hyperpigmentation in Chediak-Higashi Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S244-6.
20. Duran-McKinster C, Rodríguez-Jurado R, Ridaura C, de la Luz Orozco-Covarrubias MA, Tamayo L, Ruíz-Maldonado R. Elejalde syndrome- a melanolysosomal neurocutaneous syndrome: clinical and morphological findings in 7 patients. *Arch Dermatol*. 1999;135:182-6.
21. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berron-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Rojas-Garrido A. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una

institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;11:48-66.

22. Shome DK. Clinicopathological aspects of Chediak-Higashi syndrome in the accelerated phase. *Saudi Med J* 2002;23:464-6.

23. Singh RP, Gupta P, Satendra. Chediak-Higashi syndrome accelerated phase. *Indian Pediatr* 1994;31:446-8.

24. Herman TE, Lee BC. Accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome diffuse white-matter-enhancing lesions. *Pediatr Radiol* 1999;29:527-9.

25. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-52.

26. Carnide EM, Jacón CM, Pastorino AC, Bellinati-Pires R, Costa MB, Grumach AS. Chediak-Higashi syndrome: presentation of seven cases. *Rev. Paul Med* 1998;116:1873-8.

27. Boxer LA, Watanabe AM, Rister M, Besch HR, Allen J, Baehner RL. Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate. *N Engl J Med* 1976;295:1047-55.

28. Weening RS, Schoorel EP, Roos D, Van Schaik MLJ, Voetman AA, Bot AAM et al. Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet, and lymphocyte function in a patient with the Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 1981;57:856-65.

29. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yildiran A. The role of high dose methylprednisolone and splenectomy in the accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. *Acta Haematol* 1996;96:105-7.

30. Harfi HA, Malik SA. Chediak-Higashi syndrome: Clinical, hematological, and immunologic improvement after splenectomy. *Ann allergy* 1992;69:147-50.

31. Conley ME, Henle W. Acyclovir in accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome; *Lancet* 1987;1:212-213.

32. Saitoh H, Komiyama A, Norose N. Development of the accelerated phase during ascorbic acid therapy in Chediak Higashi syndrome and efficacy colchicines on its management. *Br J Haematol* 1981;48:79-84.
33. Fomin A, Pastorino AC, Castro AP, Odone-Filho V, Borges W, Tenorio P. Accelerated Phase of Chediak-Higashi Syndrome (CHS): Treatment with Etoposide. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:p S192.
34. Berrón-Pérez R, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Ortega-Martell JA. Tratamiento de la fase Acelerada en el síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:297-301.
35. Katzatchkine, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
36. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia: competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells. *Lancet* 1983;2:193-5.
37. Holcombe RF. Interleukin-2 induced cytotoxicity of Chediak Higashi síndrome. *Acta Haematol* 1992;87:45-48.
38. Nadal D, Guzmán J, Frohlich S. Human immunoglobulin preparations suppress the occurrence of Epstein-Barr virus associated lymphoproliferation. *Exp Haematol* 1997;25:223-31.
39. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlich P, Vilmer E, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995; 85:3328-33.
40. Mottonen M, Lanning M, Saarinen UM. Allogeneic bone marrow transplantation in Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12: 55-9.

41. Buckley RH. Transplantation immunology. Organ and bone marrow. J. Allergy Clin Immunol 2003;111:733-44.

42. Moran TJ, Estevez JM. Chediak-Higashi disease. Morphologic studies of a patient and her family. Arch pathol 1969;88:329-39.

43. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misami DJ, McGrail SH, Dussault BJ. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak Higashi syndrome. Nat Genet 1996;14:307-311.

