

Chediak-Higashi sendromu: Bir vaka takdimi

Zuhal Keskin Yıldırım^{1,*}, Abdullah Erdil², Naci Ceviz³, Mustafa Büyükcavcı³

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Yardımcı Doçenti, ²Pedatri Asistanı, ³Pedatri Profesörü

*İletişim: drzuhalk@hotmail.com

SUMMARY: Keskin Yıldırım Z, Erdil A, Ceviz N, Büyükcavcı M. (Department of Pediatrics, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey). Chediak-Higashi syndrome: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 82-84.

Chediak-Higashi syndrome is a rare autosomal recessive disorder that affects multiple systems. It is characterized by oculocutaneous partial albinism, immunodeficiency, recurrent bacterial infections, neurologic problems, and mild coagulation defects. Diagnoses are clarified with the presence of large, eosinophilic and peroxidase-positive characteristic granules in peripheral leukocytes. Most of the cases diagnosed in early childhood die as the result of lymphohistiocytic infiltration of many organs in the absence of hematopoietic stem cell transplantation. A case of Chediak-Higashi syndrome presenting with fever and diarrhea and diagnosed by peripheral blood film investigation is reported herein.

Key words: Chediak-Higashi syndrome, giant intracytoplasmic granules, hypopigmentation.

ÖZET: Chediak-Higashi sendromu, otozomal resesif geçiş gösteren, birçok sistemi etkileyen seyrek görülen bir hastalıktır. Klinik olarak parsiyel okulokutanöz albinizm, immün yetmezlik, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, nörolojik bozukluklar ve hafif kanama eğilimi ile karakterizedir. Tanı, periferik lökositlerde eozinofilik ve peroksidaz pozitif olan karakteristik iri granüllerin görülmesi ile netleştirilir. Erken çocukluk çağında tanı alan olgular, hematopoetik kök hücre nakli yapılmadığı takdirde birçok organın lenfohistiyositik infiltrasyonu ile çoğunlukla kaybedilir. Bu yazıda, yüksek ateş ve ishal şikayeti ile getirilen periferik kan yayması incelemesi ile Chediak-Higashi sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Chediak-Higashi sendromu, iri sitoplazmik granüller, hipopigmentasyon.

Chediak-Higashi sendromu (CHS), ciddi immün yetmezlik, sık bakteriyel enfeksiyonlar, parsiyel okulokutanöz albinizm, kanama bozukluğu, ilerleyici nörolojik defisit ile karakterizedir. Chediak-Higashi sendromu, bulguların hafif olduğu stabil dönem ve hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) gelişebilen akselere dönem olarak adlandırılan iki dönemden oluşmaktadır. Hastalığın ağır gittiği akselere dönemde ateş, sarılık, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni ve kanama görülebilmektedir.^{1,2}

Sendromun oluşumunda, insan 1q42.1-q42.2 kromozomunda yer alan CHS1/LYST genindeki defekt sorumlu tutulmaktadır. Rolü, son çalışmalar ile daha iyi anlaşılmış olan CHS1 proteini, lizozom, lizozom ile ilişkili organeller ve vezikülerin düzenleyicisi olarak

rol oynamaktadır.²

Hastalığın tanıya götüren klasik özelliği tüm hücrelerde görülebilen iri inklüzyon cisimcikleridir. Bu cisimcikler lizozom kaynaklıdır ve melanomlar, lizozomlar, trombosit granülleri ve sitolitik granüller içerir. Tedavide fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik ve kemik iliği nakli uygulanmaktadır.³ Bu yazıda CHS tanısı konan bir hasta sunularak seyrek görülmesi nedeniyle tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

Dokuz aylık kız hasta ateş, ishal ve solukluk şikayetleriyle getirildiği çocuk polikliniğinde alınan öyküsünden, iki hafta önce bu şikayetler ile başvurdukları merkezde tedavi verildiği

ve şikayetlerinin devam etmesi nedeni ile polikliniğimize başvurduğu öğrenildi. Daha önce sık enfeksiyon geçirme öyküsünün olmadığı, anne-baba arasında birinci dereceden akraba evliliği olduğu ve tek çocuk olan olgunun nistagmus nedeni ile izlendiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde; halsiz görünümde olduğu, solukluk, 38,7°C ateş, okülökutanöz albinizm, horizontal nistagmus tespit edildi. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati yoktu. Nörolojik muayenesi yaşına göre normal olarak değerlendirildi.

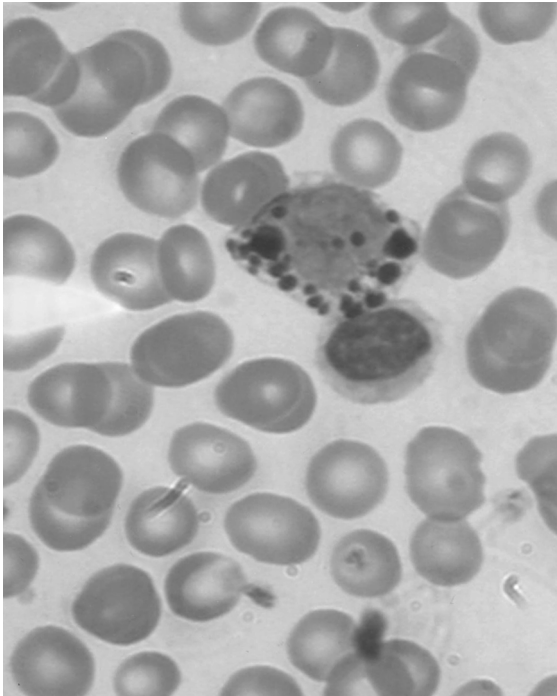
Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 9.8 gr/dl, lökosit sayısı 8600/mm³, mutlak nötrofil sayısı 300/mm³, trombosit sayısı 406000/mm³, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal idi. Periferik kan yaymasında özellikle nötrofillerde iri granüller (inklüzyon cisimcikleri) gözlemlendi (Şekil 1). Kemik iliği aspirasyonunda miyeloid seri içerisinde çok sayıda iri bazofilik granüller izlendi. Kemik iliğinde miyeloid serideki granüllerin peroksidaz ile boyandığı görüldü (Şekil 2). TORCH, Ebstein-Barr virus, parvovirus, hepatit A, B, C serolojisi negatif bulundu. Serum immünglobulin düzeyleri, in vitro kanama zamanı (PFA -100), PT, aPTT değerleri normaldi. Saç rengi gri-sarı renkte görülen olgunun saç incelemesinde pigment

dağılımının özellikle saç kenarlarında az olduğu görüldü. Olgunun göz muayenesinde her iki fundusta hipopigmentasyon tespit edildi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme normal bulundu. Genetik çalışma yapılamadığı için CHS1/LYST genindeki defekt gösterilemedi. Yukarıdaki bulgularla stabil dönemde CHS düşünülen hasta takiplerinin yapılması yönüyle immünoloji bölümüne yönlendirildi.

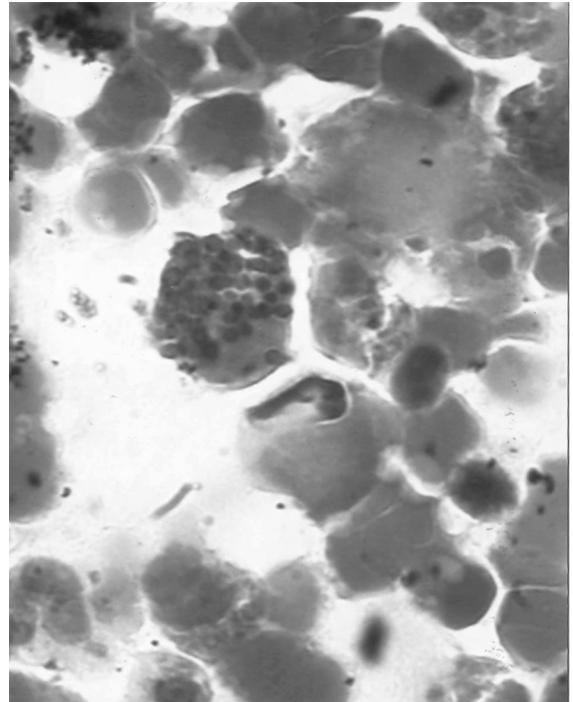
Tartışma

Chediak-Higashi sendromu enfeksiyonlar ve kanama nedeni ile erken ölümle sonuçlanan, değişik derecelerde okülökutanöz albinizm ile karakterize bir hastalıktır. Hastalıktaki altta yatan asıl defekt lizozomlar ve ilişkili organellerin biyogenezisini içeren yetersizliktir. İmmünolojik olarak nötropeni ve doğal öldürücü hücrelerinin fonksiyon yetersizliği sonucu sık enfeksiyonlar görülür.²

Hastalar çok çeşitli belirti ve bulgu ile başvurabilir ve yaklaşık % 85 oranında lenfosit ve makrofaj aktivasyonu sendromu ile karakterize akselere döneme girerler.⁴ Bu klinik tablo HLH'ye benzer. Her iki tabloda da lenfositik infiltrasyon, ateş, sarılık, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni



Şekil 1. Periferik kan yaymasının görülen nötrofildeki iri granüller.



Şekil 2. Kemik iliğinde miyeloid serideki granüllerin peroksidaz ile boyanması.

ve kanama oluşur. İlerleyici ağır nörolojik komplikasyonlar oluşabilir.⁵ Hastamızın bize getirildiğinde fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile stabil dönemde olduğu düşünüldü.

Nörolojik bulgular nistagmus, konvülsiyon, mental gerilik, kranial sinir paralizi, ilerleyici periferik nöropati, alt ekstremitelerde daha belirgin kas güçsüzlüğü, düşük ayak, duruş anormallikleri ve derin tendon refleksi azalması şeklinde görülebilir.¹ Hastamızın nörolojik muayenesi yaşına göre normal olarak değerlendirilirken bilateral horizontal nistagmusu vardı.

Deride ve saçta pigmentasyonu azalmış ve sık enfeksiyon geçirenlerde, granülosit ve lenfositler gibi granüler hücrelerde dev sitoplazmik inklüzyonlar tespit edilen olgularda CHS akla gelmelidir. Esas tanı moleküler olarak defektif genin tespit edilmesi ile konur. Ancak klinik olarak tipik CHS olduğu düşünülen, ancak moleküler olarak farklı mutasyon olanlarda henüz tanımlanmamış mutasyonlar göz önüne alınmalıdır.⁶ Hastamızda deride ve saçta pigmentasyon azalmış, periferik yaymasında ve kemik iliğinde nötrofillerde iri granüller ve inklüzyon cisimcikleri gözlenmesi ile CHS tanısı konuldu. Horizontal nistagmus dışında nörolojik anormallik, hepatosplenomegali ve kanamaya eğilim olmayan olgunun stabil dönemde olduğu düşünüldü.

Chediak-Higashi sendromu için ayırıcı tanıda diğer parsiyel albinizm genetik formları da değerlendirilmelidir. Griscelli sendromu, kısmi okülokutanöz albinizmin görüldüğü değişik derecelerde hümorale ve hücresele immün yetmezliğin görüldüğü ve nörolojik tutulumun eşlik ettiği seyrek görülen bir hastalıktır. Ancak bu sendromda CHS'de görülen dev inklüzyon cisimcikleri görülmemektedir. Hermansky-Pudlak sendromunda çeşitli organlarda seroid lipofusinin birikimine okülokutanöz albinizm ve değişik derecelerde kanama bozukluğu eşlik eder. CHS'den farklı olarak enfeksiyonlara yatkınlık ve dev granüller görülmez.⁶ Hastamızda periferik kan yaymasında gözlenen dev granüllerin varlığı ile bu sendromlardan ayrılmaktaydı.

Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler ve kortikosteroid, vinkristin ve siklofosfamidi de içeren sitotoksik ilaçlar kullanılmakla beraber sonuçlar yüz güldürücü değildir.⁶⁻⁸ CHS tanılı olgularda ilk kez 1982 yılında Virelizier ve

arkadaşları⁹ tarafından yapılan kemik iliği transplantasyonundan sonra, 10 çocuk olgu ile Haddad ve arkadaşları⁸ başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu CHS'nin akselere dönemdeki 10 olgunun yedisi HLA uygun kardeşten, üçü akraba dışı donörden yapılmış olup yedi olguda sonuç başarılı olmuştur. Möttönen ve arkadaşları⁴ tarafından dört olguya yapılan kemik iliği transplantasyonu sonrası, bir olgunun yaşamını hastalıksız devam ettirdiği bildirilmiştir.

Chediak-Higashi sendromu düşünülen olgularda hücre içi granüller açısından periferik yaymanın dikkatle değerlendirilmesi tanı için önemlidir. Tanısı kolay olsa da tedavisi ve uzun süreli izlemi zordur. Multidisipliner yaklaşım gereken bu olgulara tanı konulur konulmaz, tek tedavi şekli olması nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli için doku gruplarının bakılması, aile içi ve dışı vericilerin araştırılması ve bu sürecin olabildiğince hızlandırılması sağ kalımlarını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Fukai K, Oh J, Karim MA, et al. Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved synteny that includes the mouse beige locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 620-624.
2. Morrone K, Wang Y, Huizing M, et al. Two novel mutations identified in an African-American child with Chediak-Higashi syndrome. *Case Report Med* 2010; 2010: 1-4.
3. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 22-29.
4. Möttönen M, Lanning M, Baumann P, Saarinen-Pihkala UM. Chediak-Higashi syndrome: four cases from Northern Finland. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1047-1051.
5. Akçay A, Aydoğan G, Tuğcu D ve ark. Hemofagositik lenfositosis tablosu ile başvuran Chediak-Higashi sendromu olgusu. *Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2009; 3: 52-56.
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. Weening RS, Schoorel EP, Roos D, et al. Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet and lymphocytic function in a patient with the Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 1981; 57: 856-865.
8. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995; 85: 3328-3333.
9. Virelizier JL, Lagrue A, Durandy A, et al. Reversal of natural killer defect in a patient with Chediak-Higashi syndrome after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306: 1055-1056.