

## Fase acelerada da síndrome de Chediak-Higashi: revisão de literatura

### *Accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome: review of literature*

Lucas Soares Bezerra<sup>1</sup>, Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso<sup>2</sup>, Adriana Azoubel Antunes<sup>3</sup>

Bezerra LS, Santos-Veloso MAO, Antunes AA. Fase Acelerada da síndrome de Chediak-Higashi: revisão de literatura / *Accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome: review of literature*. Rev Med (São Paulo). 2019 maio-jun.;98(3):222-5.

**RESUMO:** Indivíduos afetados pela síndrome de Chediak-Higashi se apresentam clinicamente com diversas alterações orgânicas, a partir de mutações que afetam a função fagocitária e do gene regulador do tráfego lisossomal. A forma acelerada da síndrome cursa com uma série de alterações hematológicas e sistêmicas, sendo grave e usualmente incorrendo em morte precoce. O objetivo do artigo foi realizar uma pesquisa na literatura acerca da fase acelerada da síndrome de Chediak-Higashi. Foi realizada a busca nas bases de dados: PubMed, The Cochrane Library e SciELO, por estudos em humanos publicados em inglês, espanhol ou português nos últimos 15 anos. Devido a seu nível de gravidade, a síndrome de Chediak-Higashi demonstra a importância de seu conhecimento pelos profissionais médicos a fim de reduzir o número de subdiagnósticos, consequentemente diminuindo as taxas de mortalidade e promovendo melhora na qualidade de vida de seus portadores.

**Descritores:** Síndrome de Chediak-Higashi; Lisossomos; Hipopigmentação.

**ABSTRACT:** Individuals affected by Chediak-Higashi syndrome present themselves clinically with several organic alterations, from mutations that affect the phagocytic and the functions of the lysosomal traffic regulator gene. The accelerated form of the syndrome presents with a series of hematological and systemic alterations, being serious and usually incurring in early death. The objective of this paper was to develop a literature review about the accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. The source was developed at the following databases: PubMed, The Cochrane Library, and SciELO, being included human studies published in English, Spanish or Portuguese in the last 15 years. Due to its severity, Chediak-Higashi syndrome demonstrates the importance of its knowledge by medical professionals in order to reduce the number of underdiagnoses, consequently reducing mortality rates and promoting improvement in the quality of life of the patients.

**Keywords:** Chediak-Higashi syndrome; Lysosomes; Hypopigmentation.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma patologia rara de herança autossômica recessiva ocasionada por uma série de mutações genéticas, sendo a principal delas a do gene regulador do tráfego lisossomal (do inglês lysosomal trafficking regulator - LYST)<sup>1,2</sup>. Os sujeitos acometidos apresentam disfunção fagocitária primária, aumento na recorrência de infecções,

além de dermatologicamente serem notados diferentes graus de albinismo oculocutâneo<sup>1</sup>.

Cerca de 85% dos sujeitos afetados pela síndrome desenvolvem a fase acelerada (FA) da doença, que cursa com pancitopenia, hemofagocitose e acentuada infiltração linfocitária em múltiplos órgãos levando a disfunção orgânica global e, inevitavelmente à morte.<sup>3</sup> Tal desfecho tende a ocorrer ainda na primeira década de vida caso não haja diagnóstico e tratamento precoces devido a infecções

1. Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6880-0205>. E-mail: [lucassbezerra@gmail.com](mailto:lucassbezerra@gmail.com).
  2. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6025-9821>. E-mail: [marcelosantos.med@gmail.com](mailto:marcelosantos.med@gmail.com).
  3. Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2273-5027>. E-mail: [alergoped@yahoo.com.br](mailto:alergoped@yahoo.com.br).
- Endereço para correspondência:** Lucas Soares Bezerra. Centro Universitário Maurício de Nassau. Rua Jonathas de Vasconcelos, 316. Boa Viagem, Recife, PE. CEP: 51021-140. E-mail: [lucassbezerra@gmail.com](mailto:lucassbezerra@gmail.com).

recorrentes<sup>2</sup>.

Além de a morte precoce ser um importante desfecho da síndrome, algumas alterações neurológicas podem participar do quadro clínico dos indivíduos afetados, o que inclui níveis variáveis de redução cognitiva, déficits de comportamento, disfunção cerebelar, espasticidade neuropatia periférica e parkinsonismo<sup>3-6</sup>. Outras alterações sistêmicas incluem febre elevada, adenomegalia e hepatoesplenomegalia<sup>7,8</sup>.

A função do LYST permanece desconhecida, porém, estudos recentes têm sugerido sua ação na determinação do tamanho das organelas e no controle dos mecanismos de fusão e quebra das membranas celulares. Estas descobertas foram feitas ao se analisar a interação do LYST com determinadas proteínas, a exemplo do v-SNARES e t-SNARES<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os aspectos fisiopatológicos da FA e o manejo clínico deste quadro.

## METODOLOGIA

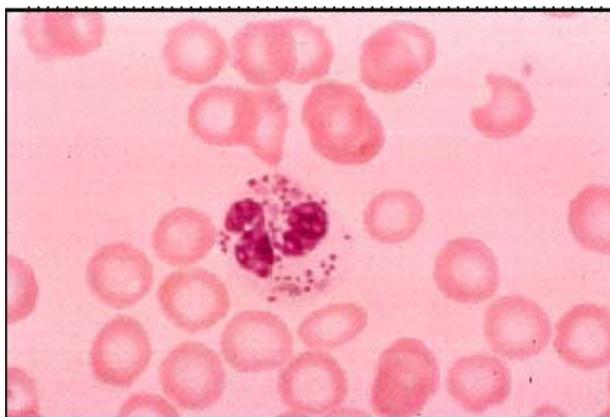
O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, The Cochrane Library e SciELO utilizando-se os termos “Chediak-Higashi” e “fase acelerada”, sendo avaliados artigos nos idiomas inglês, espanhol ou português. Foram incluídos estudos sobre seres humanos, publicados nos últimos quinze anos. Foram excluídos estudos que não versavam sobre a fase acelerada da SCH.

## Fisiopatologia e Aspectos Clínicos

A SCH é um distúrbio raro causado por mutações no gene LYST e que cursa com alterações no depósito lisossômico, evoluindo em cerca de 85% dos casos para a forma acelerada, marcada pela presença de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHL), condição que desencadeia um estado hiperinflamatório no indivíduo e que tende a evoluir rapidamente para óbito se não tratada<sup>9-11</sup>.

A fase acelerada da doença é caracterizada por infiltração linfoproliferativa, alteração que tende a afetar múltiplos órgãos uma vez que as mutações causadas no gene LYST refletem em todas as linhagens celulares, especialmente a linhagem hematopoética, fibroblastos e melanócitos<sup>12</sup>. Os grânulos azurófilos se fundem formando megagrânulos em consequência de disfunção microtubular<sup>7</sup>.

O sinal patognomônico da SCH é presença anormal de grânulos gigantes nos neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas (Figura 1)<sup>3</sup>. Fagócitos e células natural-killer (NK) também são afetados, ocasionando déficit na função citotóxica inata e anticorpo-dependente (ADCC), tornando o indivíduo susceptível a infecções de repetição envolvendo, principalmente, pele e sistema respiratório<sup>3,13</sup>.



**Fonte:** Imagem cedida pela Unidade de Alergia e Imunologia – Depto de Pediatria- Faculdade de Medicina da USP – SP.

**Figura 1.** Presença de grânulos intracitoplasmáticos em pacientes com Síndrome de Chediak-Higashi

A SCH é considerada rara em indivíduos afrodescendentes.<sup>1</sup> A disfunção melanocítica ocular e em pele é responsável pelo aparecimento de albinismo óculo-cutâneo nesses pacientes (Figura 2). Disfunção plaquetária, levando a sangramentos recorrentes e evolução com sintomas neurológicos também são comuns<sup>2</sup>.



**Fonte:** Imagem cedida pela Unidade de Alergia e Imunologia – Depto de Pediatria- Faculdade de Medicina da USP – SP.

**Figura 2.** Paciente apresentando albinismo óculo-cutâneo e cabelos prateados, sinais característicos da síndrome de Chediak-Higashi

A LHL é encontrada na fase acelerada da SCH, apresentando rápida progressão e tornando-se fatal caso não seja realizado transplante alogênico de medula óssea<sup>3,11,13</sup>. A LHL é um distúrbio predominantemente fagocítico, o qual tem como principal fenômeno a hemofagocitose, afetando o desenvolvimento e proliferação de eritrócitos, plaquetas, leucócitos e suas células precursoras. Dessa forma o paciente apresenta pancitopenia, hepatoesplenomegalia, febre, hiperferritinemia e sintomas neurológicos, podendo estar associadas também infecções virais, bacterianas ou fúngicas<sup>14</sup>.

### Forma acelerada

Durante a evolução da doença, a SCH pode apresentar duas fases bem definidas: uma fase estável e a fase rápida ou acelerada. A FA é caracterizada como a apresentação mais agressiva desta síndrome. Geralmente acomete o paciente logo após o nascimento ou poucos anos após, tendo altíssima letalidade<sup>15</sup>.

De acordo com o caso avaliado por Wu et al.<sup>16</sup> um paciente do sexo masculino, de 9 meses de idade, apresentou clínica com febre alta há 15 dias, além de ao exame físico serem notados hipopigmentação cutânea, cabelo cinza, presença de *rash* em tronco, linfadenopatia submandibular e hepatoesplenomegalia. Pela investigação laboratorial foram encontrados pancitopenia com neutropenia (sendo esta febril), proteína C-reativa elevada, hipertrigliceridemia, queda nos níveis de fibrinogênio, hiponatremia e hipoalbuminemia. No aspirado de medula óssea foram encontrados grânulos nas células mielóides e nos linfócitos. Complementares aos achados bioquímicos, podem ainda ser encontrados pela imunohistoquímica na análise linfonodal a predominância de linfócitos célula T CD3+ e histiócitos CD68+<sup>10</sup>.

### Manejo clínico e intervenções terapêuticas

O manejo da FA na SCH é descrito pelo protocolo Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, cuja última edição foi publicada no ano de 2014 (HLH-2014)<sup>17</sup>.

O esquema quimioterápico inicial é composto pela ciclosporina A (CSA) associada a corticoterapia com dexametasona por um período de 8 semanas. Em pacientes com sintomas neurológicos severos ou com recidiva da doença no sistema nervoso central, a CSA pode ser administrada de forma intratecal que deve ser iniciada entre a 3<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semana de apresentação clínica com limite de quatro aplicações. Entretanto, a preferência de drogas por via intratecal é para o uso de altas doses de prednisolona, que pode ser benéfica independente da presença de esplenectomia<sup>10,14,17</sup>.

**Agradecimentos:** Agradecemos ao Dr. Antonio Carlos Pastorino, chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Depto de Pediatria - FMUSP - SP por ceder ilustrações utilizadas no artigo.

**Participação dos autores:** Lucas Soares Bezerra: definição do tema, redação e revisão do texto. Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso: redação e revisão do texto. Adriana Antunes Azoubel: orientação e revisão do texto.

### REFERÊNCIAS

1. Carlos JLA, Oliveira MV, Souza CL. Chediak-Higashi syndrome: case report in afro-descendant individual. *J Bras Patol Med Lab.* 2014;50(3):205-9. doi: 10.5935/1676-2444.20140016.
2. Introne WJ, Westbroek W, Groden CA, Bhambhani V, Golas GA, Baker EH, et al. Neurologic involvement in patients with atypical Chediak-Higashi disease. *Neurology.* 2017;88(7):e57-65. doi: 10.1212/WNL.0000000000002551.
3. Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(2):71-5. doi: 10.1016/j.hemonc.2015.07.002.
4. Westbroek W, Adams D, Huizing M, Koshoffer A, Dorward H, Tinloy B, et al. Cellular defects in Chediak-Higashi syndrome correlate with the molecular genotype and clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2674-7. doi: 10.1038/sj.jid.5700899.

Em casos de reativação da doença após o esquema inicial, o mesmo deve ser repetido contando a partir da semana 2. Na reativação acometendo sistema nervoso central, como já mencionado, a terapia intratecal está indicada<sup>10,17</sup>.

Pacientes em quimioterapia para a FA devem receber antimicrobianos de largo espectro e antifúngicos orais. Em caso de infecções virais ativas no momento do início da terapia, deve ser associado uma droga antiviral<sup>17</sup>.

Outra opção para casos refratários à quimioterapia é o transplante alogênico de medula óssea. O transplante de células tronco de sangue periférico ou de cordão umbilical também pode ser considerado, embora haja pouca evidência que suporte tais procedimentos.<sup>3</sup> O paciente candidato ao transplante de medula óssea deve receber um regime preparatório com etoposídeo, busulfan e ciclofosfamida como profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro<sup>14,17</sup>.

Alguns estudos envolvendo o uso de IL-2 vêm mostrando melhor resposta terapêutica, sobretudo nos candidatos a transplante de células tronco, possivelmente por melhorar a citotoxicidade das células T e NK<sup>14</sup>.

### CONCLUSÃO

A síndrome de Chediak-Higashi, apesar de rara, apresenta importante impacto na vida dos indivíduos por ela afetados. Sua forma acelerada, como especificamente aprofundada, é bastante grave e cursa com uma série de alterações hematológicas e sistêmicas, que caso não tratadas adequadamente evolui para morte. Além disso, a demora por si faz com que as afecções de caráter progressivo, como os déficits neurológicos, prejudiquem diretamente a qualidade de vida.

A realização de novos estudos, incluindo ensaios clínicos para buscar outras formas de tratamento, bem como estudos prospectivos a fim de acompanhar a evolução dos pacientes que foram conduzidos com base nas terapias atuais torna-se de extrema importância.

5. Vital A, Lepreux S, Vital C. Peripheral neuropathy and parkinsonism: a large clinical and pathogenic spectrum. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(4):333-42. doi: 10.1111/jns.12099.
6. Santos MAO, Bezerra LS, Magalhães FN de O. Pharmacological approach for the management of patient with carpal tunnel syndrome associated to diabetic polyneuropathy. Case report. *Rev Dor.* 2015;16(4):316-8. doi: 10.5935/1806-0013.20150065.
7. Anoop P, Atra A. Abnormal hematopoiesis with lysosomal vesicles and giant granules in Chediak-Higashi syndrome. *Am J Hematol.* 2010;85(5):361. doi: 10.1002/ajh.21499.
8. Ganesan N, Kumar PN. Chediak-Higashi Syndrome in Accelerated Phase. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(1):146-7. doi: 10.1007/s12288-017-0805-0.
9. Gil-Krzewska A, Wood SM, Murakami Y, Nguyen V, Chiang SCC, Cullinane AR, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1165-77. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.039.
10. Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidhevi V. Accelerated phase of chediak higashi syndrome mimicking lymphoma-a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(6):e223-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181e62663.
11. Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:132. doi: 10.1186/s13023-014-0132-6.
12. Westphal A, Cheng W, Yu J, Grassl G, Krautkrämer M, Holst O, et al. Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses. *J Exp Med.* 2017;214(1):227-44. doi: 10.1084/jem.20141461.
13. Cifaldi L, Pinto RM, Rana I, Caniglia M, Angioni A, Petrocchi S, et al. NK cell effector functions in a Chediak-Higashi patient undergoing cord blood transplantation: effects of in vitro treatment with IL-2. *Immunol Lett.* 2016;180:46-53. doi: 10.1016/j.imlet.2016.10.009.
14. Jobim M, Trotta E, Pilcher O, Fernandes FB, Daut L, Jobim FL. Linfo-histiocitose hemofagocítica: tratamento com plasmafereze e gamaglobulina endovenosa. *Rev AMRIGS.* 2003;54(1):72-7.
15. Imran T, Zafar L, Rehan M, Nasir A, Tariq PA, Batool I. Chediak-higashi syndrome presenting in accelerated phase. *J Coll Phys Surg Pakistan.* 2012;22(8):539-41. doi: 10.2012/JCPSP.539541.
16. Wu XL, Zhao XQ, Zhang BX, Xuan F, Guo HM, Ma FT. A novel frameshift mutation of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(4):1-6. doi: 10.1590/1414-431X20165727.
17. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039.

Recebido: 08.01.18

Aceito: 26.12.18