

Strokovni prispevek/Professional article

SINDROM CHEDIAK-HIGASHI PRI 15-MESEČNEM DEČKU

CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME IN 15 MONTHS OLD BOY

Tatjana Pavlin¹, Tatjana Mrvič²

¹ Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

² Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-05-17, sprejeto 2004-07-19; ZDRAV VESTN 2004; 73: 905–6

Ključne besede: albinizem; okužbe; anemija; limfomu podobni sindrom

Key words: albinism; infections; anemia; lymphoma-like syndrome

Izvleček – Izhodišča. *Sindrom Chediak-Higashi (SCH)* je redka avtosomno-recesivna dedna bolezen, za katero je značilen moten znotrajcelični prenos proteinov. Kaže se s kopičenjem velikih citoplazemskih zrnec v različnih vrstah celic, kar vodi do okvare teh celic. Za bolezen so značilni povečana dovzetnost za okužbe zaradi motnje v degranulaciji nevtrofilcev, motnji kemotakse in baktericidne aktivnosti, motnja delovanja naravnih celic ubijalk, krvavitve zaradi motenega zlepljanja trombocitov, delni okulokutani albinizem in progresivna periferna nevropatija. Smrt je pogosta že v otroštvu zaradi okužb ali zaradi pospešenega poteka bolezni (limfomu podobnega sindroma), pri kateri pride do nemaligne limfohistiocitne infiltracije številnih organov. Pospešeni potek bolezni se razvije pri več kot 80% bolnikov in zanj so značilne pancitopenija, hipertrigliceridemija in krvavitve. Remisijo bolezni, ki pa je po navadi le začasna, dosežemo s kombiniranim zdravljenjem z etopozidom, glukokortikoidi in intratekalnim dajanjem metotreksata. Bolniki lahko popolnoma ozdravijo le s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Prikaz bolnika. Predstavljamo dečka, ki smo ga kot dojenčka večkrat zdravili zaradi bakterijskih okužb in je imel ugotovljen okulokutani albinizem ter neurološko prizadetost. V starosti 15 mesecev so potrdili diagnozo SCH v pospešenem obdobju bolezni s prizadetostjo jeter, vranice, bezgavk, kostnega mozga in možganov. Remisijo bolezni so dosegli s kombiniranim zdravljenjem z etopozidom, glukokortikoidi in metotreksatom.

Zaključki. Prispevek je prvi opis bolnika s SCH v Sloveniji in opis uspešnega zdravljenja pospešene faze bolezni.

Uvod

Sindrom Chediak-Higashi je redka avtosomno-recesivna dedna bolezen, katere incidenca ni poznana. Zanj so značilni povečana dovzetnost za okužbe zaradi motnje v delovanju nevtrofilcev in naravnih celic ubijalk, blaga nagnjenost h krvavitvam, delni okulokutani albinizem in progresivna periferna nevropatija (1). Pri napredovanju bolezni pride do za-

Abstract – Background. *Syndrome Chediak-Higashi (SCH)* is a rare autosome recessive hereditary disorder characterized by abnormal intracellular protein transport. A prominent feature of this disease is the accumulation of enlarged cytoplasmic granules in a variety of cells with damaging their functions. The condition is characterized by increased susceptibility for infections because of disturbance in degranulation of neutrophils, impaired chemotaxis and bactericidal activity, abnormal natural killer cell function, bleeding as a result of deficient platelet dense bodies, partial oculocutaneous albinism and progressive peripheral neuropathy. The disease is often fatal in childhood as a result of infection or an accelerated lymphoma-like phase with nonmalignant lymphohistiocytic infiltrates of various organs. An accelerated phase occurs in more than 80% of patients and it is manifested by pancytopenia, hypertriglyceridemia and bleeding disorders. Remissions, which are usually only transient in this stage of the disease, are reached with combined treatment comprising etoposide, steroids and methotrexate. The only therapeutic strategy capable of curing the disease is bone marrow transplantation.

Methods and patients. We introduce a boy, who was treated for recurrent bacterial infections as an infant. He also had an oculocutaneous albinism and a neurologic involvement. At the age 15 months diagnosis of SCH in accelerated phase with involvement of liver, spleen, lymph nodes, bone marrow and brain was made. Remission of the disease was achieved by combined treatment with etoposide, steroids and methotrexate.

Conclusions. This article is the first description of a patient with SCH in Slovenia. We also describe efficient treatment of accelerated phase of the disease which led to remission.

pleta, ki ogroža življenje – pospešeno obdobje bolezni (limfomu podobni sindrom), ki se pogosto konča s smrtjo (2). Pri SCH gre za splošno celično motnjo zaradi povečanega zliivanja citoplazemskih zrnec. Zaradi patološkega zliivanja melanosomov so prizadeti lasje, koža in očesno ozadje (2). Bolniki so nagnjeni k okužbam zaradi motnje kemotakse nevtrofilcev, njihovi degranulaciji, baktericidni aktivnosti in migraciji. Moteno je tudi delovanje naravnih celic ubijalk (2–4).

Gen za SCH je na kromosomu 1q42-q44. Potreben je za sintezo proteina, ki sodeluje v prenosu znotrajceličnih vključkov, v interakciji med proteini in njihovi povezavi z membrano. Skoraj vse celice bolnikov imajo prevelike in nepravilno oblikovane lizosome, shranjevalna zrnca in vezikularne strukture. Motnja v razvoju melanocitov vodi v hipopigmentacijo las, kože in mrežnice. Zgodaj v razvoju nevtrofilcev pride do zlivanja primarnih zrnec med sabo ali s citoplazemsko membrano v velike sekundarne lizosome, ki vsebujejo manj hidrolitičnih encimov. To vodi v zmanjšano sposobnost ubijanja mikrobov.

Bolniki s SCH imajo svetlo kožo in srebrnkaste lase. Imajo fotofobijo in kožo preobčutljivo na svetlobo (4). Pogoste so okužbe sluznic, kože in dihal. Dovzetni so zlasti za okužbe s po Gramu pozitivnimi in s po Gramu negativnimi bakterijami ter glivami (4). Nevropatija je lahko senzorična in motorična. Pogosta je ataksija, ki lahko sčasoma postane najbolj moteca (4). Čas krvavitve je podaljšan, medtem ko je število trombocitov normalno, moteno pa je njihovo zlepljanje (4).

Zaplet SCH, ki najbolj ogroža življenje, je pospešeno obdobje bolezni (limfomu podoben sindrom), za katero je značilna nemaligna limfohistiocitna infiltracija številnih notranjih organov. Klinično se kaže z vročino, zlatenico, povečanjem jeter, vranice in bezgavk, pancitopenijo, zvečanimi vrednostmi trigliceridov in krvavitvami zaradi nizkih vrednosti števila trombocitov in fibrinogena (2). Začetek je pogosto vezan na okužbo z virusom Epstein-Barr, ki je bolnik ni sposoben premagati. Limfocitna proliferacija je povezana s ponavljajočimi bakterijskimi in virusnimi okužbami. Ta zaplet se pogosto konča s smrtjo. Večina bolnikov umre pred 10. letom starosti (4).

Diagnoza SCH se potrdi z značilno klinično sliko in mikroskopskim pregledom razmaza periferne krvi in/ali kostnega mozga z najdbo velikih vključkov v vseh jedrnih krvnih celicah (4).

Visoki odmerki askorbinske kisline zmanjšajo težave pri bolnikih pred napredovanjem bolezni (1, 4). Okužbe je potrebno preprečevati in takoj zdraviti. V pospešenem poteku bolezni pride v poštev kombinirano zdravljenje z etopozidom, glukokortikoidi in intratekalnim dajanjem metotreksata, s katerim lahko dosežemo remisijo bolezni. Edino zares uspešno zdravljenje osnovne bolezni pa je presaditev krvotvornih matičnih celic, ki vzpostavi normalno hematopoetsko in imunsko funkcijo, ne popravi ali prepreči pa periferne nevropatije (5).

Opis bolnika

Dečka smo prvič sprejeli na otroški oddelek Splošne bolnišnice Novo mesto marca 2002 v starosti skoraj sedem mesecev zaradi krvavitve iz nosu, vročinskega stanja in suma na pljučnico.

Deček izhaja iz romske družine. Je osmi otrok. Trije sorojenci so umrli v zgodnjem otroštvu. Natančnega vzroka smrti niso pojasnili. Ena od sester ima Downov sindrom. Med nosečnostjo se je mati zdravila zaradi povišanega krvnega tlaka. Deček je bil rojen v porodnišnici Novo mesto ob terminu s primerno porodno težo in dolžino. Porod in poporodni potek sta bila brez zapletov. Besežiranje je bilo opravljeno, druge vakcinacije pa ne. Do prvega sprejema v bolnišnico je imel večkrat povišano telesno temperaturo.

Ob prvem sprejemu v bolnišnico smo potrdili sum na pljučnico in ga zdravili z antibiotiki. Pri pregledu dečka smo takrat ugotovili poleg vnetja oči ter zgornjih in spodnjih dihal še glede na močnejšo pigmentnost kože pri starših slabše pigmentirano kožo in svetlejšo sivkaste lase, blag razvojni zaostanek in nenavadne gibe okončin. Zaradi horizontalnega nistagmusa ga je pregledal tudi okulist, ki je ugotovil očesni albinizem. Zaradi krvavitve iz nosu je otorinolaringolog opravil lapizacijo. Ugotavljali smo tudi mikrocitno hipokromno anemijo. Po končanem antibiotičnem zdravljenju smo dečka odpustili domov, vendar je že po enem tednu ponovno dobil povišano telesno temperaturo in smo ga sprejeli v bolnišnico zaradi ponovne pljučnice. Začeli smo zdravljenje z antibiotikom in svetlovalno premetestvijo na Pediatrično kliniko v Ljubljani, vendar so starši to odklonili. V izboljšanjem stanju smo ga odpustili domov. Ponovno smo ga sprejeli po tednu

dni zaradi visoke vročine in kašlja. Ob tokratni hospitalizaciji so se starši strinjali s predlagano premetestvijo na Pediatrično kliniko v Ljubljani, kjer so opravili poleg običajnih preiskav še preiskave krvi za potrditev alergije, preskus znojenja, pregled kromosomov, bronhoskopijo z biopsijo, pregledal ga je nevrolog, endokrinolog in dermatolog. Ugotovili so bronhiektazije in ga zdravili z antibiotikom po antibiogramu ter predvideli še številne dodatne preiskave ob naslednjem sprejemu v bolnišnico, na katerega pa so starši pozabili.

Na otroški oddelek novomeške bolnišnice smo ga četrtrič sprejeli novembra 2002 v starosti 14 mesecev in pol, ponovno zaradi pljučnice. Tokrat se klinično stanje kljub zdravljenju z dvema antibiotikoma ni izboljšalo. Imel je visoko vročino, povečane bezgavke v vratu, močno povečana jetra in vranico ter hudo anemijo. Glede na klinično sliko smo prvič pomislili, da gre pri dečku za akutno poslabšanje v poteku sindroma Chediak-Higashi in ga premetestili na Pediatrično kliniko v Ljubljani. Diagnozo so potrdili z dokazom specifičnih vključkov v levkocitih v razmazu periferne krvi in kostnega mozga. Med krvnimi preiskavami so bili prisotni bicitopenija (zmanjšane vrednosti števila eritrocitov in trombocitov), zvečani vrednosti trigliceridov in transaminaz, v možganski tekočini pa zvečano število levkocitov. Ugotovili so prehod v invazivno limfoproliferativno bolezen, zato je bilo uvedeno zdravljenje s kombinacijo etopozida (VP-16), glukokortikoidov in metotreksata. Uvodno kemoterapijo je prejemal dva meseca. Sestavljena je bila iz deksametazona peroralno (prvi dan 4,5 mg trikrat dnevno, od drugega dne 1,5 mg trikrat dnevno, nato postopno razpolavljanje odmerka na 14 dni do ukinitve), VP-16 65 mg sprva dvakrat, nato enkrat tedensko parenteralno (skupno 11 odmerkov), zadnji mesec pa še metotreksat 8 mg enkrat tedensko intratekalno (skupno 4 odmerki). Ob tem se mu je klinično stanje začelo izboljševati. Že drugi dan po uvedbi zdravljenja je bil brez vročine. Bezgavke, jetra in vranica so se začeli zmanjševati drugi teden. Normalizirale so se vrednosti števila eritrocitov, trombocitov in trigliceridov.

Kasneje je bilo uvedeno vzdrževalno zdravljenje: ciklosporin dvakrat dnevno peroralno in imunomodulacijska zdravila – izmenjaje VP-16 parenteralno na 14 dni s tridnevnim dajanjem deksametazona v treh odmerkih dnevno peroralno. Ob tem ostaja bolezen v remisiji, le enkrat je v tem času prišlo do ponovnega zagona limfoproliferativne bolezni (vročina, povečane bezgavke, jetra in vranica). Ob povečanju imunomodulacijskega zdravljenja (VP-16 trikrat in deksametazon enkrat dnevno 14 dni) se je dečkovo klinično stanje izboljšalo.

Zaradi neurejenih socialnih razmer je trenutno nameščen v Centru za zdravljenje bolezni otrok v Šentvidu pri Stični.

Zaključki

SCH je redka bolezen s klinično sliko, ki zlahka zavede, če ne pomisliš nanj. Deček v našem prispevku je že kot dojenček prebolel več bakterijskih okužb, imel je okulokutani albinizem, anemijo in periferno nevropatijo. Na SCH smo pomislili šele ob napredovanju bolezni v obliki limfomu podobnega sindroma. Kljub malo podatkom o zdravljenju pospešenega obdobja bolezni se je kombinacija etopozida, glukokortikoidov in metotreksata izkazala za zelo uspešno. Zavedamo pa se, da je remisija bolezni le začasna.

Zahvala

Za pomoč pri nastanku članka se iskreno zahvaljujemo prim. Jožici Anžič, dr. med., ki dečka sedaj zdravi.

Literatura

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of pediatrics. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000: 618–9.
- Islam ASMA, Hawsawi ZM, Islam MS, Ibrahim OAH. Chediak-Higashi syndrome: an accelerated phase with hereditary elliptocytosis: case report and review of the literature. *Ann Saudi Med* 2001; 21: 221–4.
- Mottonen M, Lanning M, Baumann P, Saarinen-Pihkala UM. Chediak-Higashi syndrome: four cases from Northern Finland. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1047–51.
- Nowicki R, Szarmach H. Chediak-Higashi syndrome. *Emedicine* (serial online) 2002 (2002 May 6); 1(1): (11 screens). Dosegljivo na: URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic704.htm>
- Bejaoui M, Veber F, Girault D, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome (abstract). *Arch Fr Paediatr* 1989; 46: 733–6.