

CHEDIAK-HIGASHI SENDROMU

Dr. Murat Doğan¹, Mehmet Açıkgöz², Dr. Ali Bay³, Dr. Avni Kaya², Prof. Dr. A. Faik Öner⁴

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van

³ Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

⁴ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Van

ÖZET

Chediak-Higashi sendromu (CHS) çocuklarda seyrek görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Değişen derecelerde parsiyel okülökutanöz albinizm, nötropeni, kemotaksis ve bakterisidal aktivite bozuklukluğunun eşlik ettiği rekürren pyojenik enfeksiyonlar, trombosit yokluğuna bağlı kanamaya yatkınlık görülür. Tanı için lökositlerde ve onları kemik iliğindeki prekürsörlerinde dev granüllerin

gösterilmesi gerekmektedir. Çoğunlukla erken yaşta ölümlü sonuçlanır. Ateş, karın ağrısı, öksürük ve ishal şikâyeti ile getirilen ve Chediak-Higashi sendromu tanısı konan beş yaşındaki kız hasta, seyrek görülen bir olgu olması nedeni ile sunuldu.

• **Anahtar Kelimeler:** Chediak-Higashi sendromu, dev sitoplazmik granüller. *Nobel Med 2009; 5(2): 65-67*

ABSTRACT

CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare autosomal recessive disorder of children and characterized by variable degrees of partial oculocutaneous albinism, increased susceptibility to recurrent pyogenic and respiratory tract infections with neutropaenia, impaired chemotaxis and bactericidal activity, and bleeding tendency as a result of deficient platelets.

The hallmark of CHS is the presence of giant cytoplasmic granules in circulating granulocytes and many other type of cells.

The CHS usually leads to death at a young age. We report a girl patient with CHS who has admitted to our hospital because of fever, cough, abdominal pain and diarrhea due to a rare condition.

• **Key Words:** Chediak-Higashi syndrome, giant cytoplasmic granules. *Nobel Med 2009; 5(2): 65-67*

GİRİŞ

Chediak-Higashi sendromu (CHS) çocuklarda seyrek görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.¹⁻³ Değişen derecelerde parsiyel okülökutanöz albinizm, nötropeni, kemotaksiste ve bakterisidal aktivitede bozuklukluğun eşlik ettiği tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar, trombosit yokluğuna bağlı kanamaya yatkınlık görülür.¹⁻³ Nörolojik tutulum derecesi değişkendir fakat sıklıkla periferik nöropati görülür.¹⁻³ Bu makalede, ateş, karın ağrısı, öksürük ve ishal şikâyeti ile getirilen ve Chediak Higashi sendromu tanısı konan 5 yaşındaki kız hasta, seyrek görülen bir olgu olması nedeni ile sunuldu.

OLGU SUNUMU

Beş yaşında kız hasta ateş, karın ağrısı, halsizlik, öksürük şikâyetleri ile getirildi. Hikayesinden dört aydan beri ateş, karın ağrısı, halsizlik ve öksürük şikâyetleri ve ara ara da melena şeklinde gaita ile birlikte üst gastrointestinal sistem kanamasının olduğu öğrenildi. Ayrıca hastanın fotofobisinin olduğu ve doğduğundan beri 1-2 hafta ara ile 1 ay kadar süren, günde 4-5 defa olan yeşil renkli kansız mukuslu ishalinin olduğu belirtildi. Öz geçmişinde ikibuçuk yaşında konuşmaya ve yürümeye başladığı, rekürren pnömoni ve otitis media ataklarının olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık mevcud-

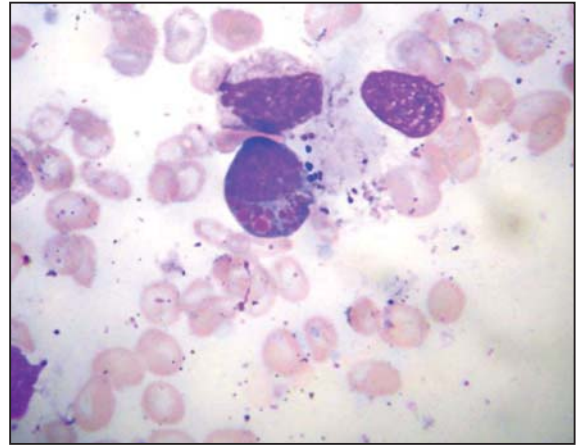
yeti ve gümüş rengi saçta sahip olan 37 ve 3 günlük iki kız kardeşinin bilinmeyen bir nedenle öldüğü öğrenildi. Vital bulgularında vücut ısısı 39°C, kan basıncı 110/60 mmHg, kalp tepe atımı 132/dakika, solunum sayısı 38/dakika idi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 14 kg (3-10 persentil), boy 96 cm (<3 persentil) idi. Deri soluk görünümde olup, saçları açık ve gümüş renkliydi. Okülokutanöz albinizmi mevcuttu (Resim 1). Servikalde 3x4 cm yumuşak kıvamlı, mobil olan ancak sıcaklık artışı ve hiperemisi olmayan lenfadenopati vardı. Dış kulak yolu ile kulak zarları hiperemik, tüm odaklarda duyulabilen ancak en iyi mezokardiyak odakta işitilen 2/6 pansistolik üfürümü vardı. Her iki akciğerde duyulan kreptan ralleri mevcuttu. Dalak 7-8 cm palpabl, Traube alanı kapalıydı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin değeri 3,5 g/dl, Hematokriti %10, eritrosit sayısı, beyaz küre, trombosit sayıları sırasıyla 1,7 milyon/mm³, 2510/mm³, 27.000/mm³ idi. Periferik yaymada %26 nötrofil, %74 lenfosit mevcut olup eritrositler ileri derecede hipokromikti ve periferik yaymada hiç trombosit görülmedi. Lökositlerde dev sitoplazmik granüller mevcuttu. Protrombin zamanı 44 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 82,8 saniye, fibrinojen 22 mg/dl, D-dimer 0,121 mcgr/ml idi. Biyokimyasal incelemelerinde, ferritin >1500 ng/ml, serum sodyum 121 mEq/l, spot idrarda Na <20 mEq/l, laktat dehidrogenaz 6895 U/l, trigliserit 384 mg/dl idi. Diğer biyokimyasal değerler normaldi. Tiroid, paratiroid hormonları normal sınırlardaydı. Akım sitometrisi incelemesinde CD16/56+ düşük (%2) iken CD4, CD8, CD3, CD19, CD20 normaldi. Immüoglobülin (Ig) G artışı hariç diğer Ig'ler (Ig A, M, E) normal sınırlar içerisindeydi. Pnömoni ve otitis media tanısı için ampicilin-sulbaktam ve sefotaksimden oluşan antibiyotik tedavisi verildi. Kan kültüründe E. faecium izole edildi ve duyarlılığına göre antibiyotik tedavisi değiştirildi. Gümüş renkli saç, mental retardasyon, hepatosplenomegali, pansitopeni, okülokutanöz albinizm bulguların ışığında kemik iliği aspirasyonu incelemesinde dev intraselüler granüller görülmesi ile CHS tanısı konuldu (Resim 2). Olgu başlanan tedaviye cevap vermedi ve 5,5 ay sonra akselere faza girerek vefat etti.

TARTIŞMA

Anormal intraselüler protein transportu ile karakterize CHS otozomal resesif bir hastalıktır.⁴ CHS geni LYST ve CHS1 olarak adlandırılmış olup 1996 yılında tanımlanmıştır ve 1q42-43'te lokalizedir. CHS proteini değişik dokularda hücre sitoplazmalarında eksprese olmakta ve organellerin protein hareketlerinde anormalliğe neden olmaktadır.⁴ CHS geni değişik hücre tiplerinde granüllerin sekresyonu, depolanmasını veya sentezini etkilemektedir.⁴ CHS'li hastalarda lökositlerdeki ve fibroblastlardaki lizozomlar, trombositlerdeki dens



Resim 1. Gümüş saç rengi ve parsiyel albinizm



Resim 2. Kemik iliğinde lökosit prekürsörlerinde dev sitoplazmik granüller

yapılar, nötrofillerdeki azurofilik granüller ve melanositlerin melanozom organellerinin sentezinden sorumlu ortak yolun etkilendiğini gösterir şekilde genellikle daha büyük ve irregüler morfolojiye sahiptirler.⁴

Büyük fakat az melanin içeren granüllerin üretilmesi sonucu hematopoetik dokularda, saçlar, gözler, adrenal bezler, deri, hipofiz, gastrointestinal organlar, periferik sinirlerde ve diğer organlarda anormallikler ortaya çıkar.^{1, 3, 5, 6} Parsiyel albinizm, gümüş açık renkli saç ve fotofobi genellikle erken infantil dönemde fark edilir ve saç rengi açık renkten koyu kahverengiye kadar değişir, fakat hepsi gümüşsü bir saç rengini gösterirler.^{1, 7} Doğumdan hemen sonra adenopati, apati, gingivitis, miliaria, sarılık, ciddi piyodermi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, tespit edilemeyen enfeksiyona rağmen ateş gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır.⁴ Hastamızda doğumdan hemen sonra okülokutanöz albinizmi fark edilmişti. Ayrıca yenidoğan döneminde parsiyel albinizmi olan ve vefat etmiş olan iki kardeş hikayesi mevcuttu. Hastalar polimorfonükleer lökositlerin anormal fonksiyonları sonucu ciddi ve sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlardan muzdariptirler.^{1, 4, 5, 7} Tekrarlayan cilt enfeksiyonlarıdır. Yüzeysel piyodermiden yavaş iyileşen ve skar bırakan subkutan apselere →

kadar değişken bir klinik tabloya yol açabilir.⁴ Ciddi gingivitis ve mukozal ülserasyonlar yaygındır.⁴ CHS nörolojik disfonksiyon ile prezente olabilir.^{1, 4} Bu nedenle spino-serebellar dejenerasyon veya hareket bozuklukları ile başvuran hastalarda CHS ayırıcı tanıda düşünölmeli-dir.^{1, 4} En sık görölen bulgular nöbetler, parestezi, mental retardasyon ve periferik nöropatidir.^{1, 4} Fizik muayenede mevcut olan okölokutanöz albinizm, gü-müş renkli saç, fotofobi tanıya yardımcı olmaktadır. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali değişkendir. Komplet sendrom okölokutanöz albinizm, fotofobi, nörolojik tutulum, rekürren enfeksiyonlar ve enterokolitlerin hepsinin varlığında ortaya çıkmaktadır.⁴ Hastamızda okölokutanöz albinizm, tekrarlayan pnömoni, otitis media ve gastroenterit hikâyesi mevcuttu. Bu enfeksiyonlar literatürle uyumlu olacak şekilde doğumdan hemen sonra başlamıştı. Literatürden farklı olarak hastamızda tekrarlayan piyodermi atakları olmamıştı. Konuşma ve yürümede gecikme ile nörolojik tutulum düşünölse de periferik nöropati mevcut değildi. Lenfadenopati ve splenomegali hastamızda da vardı.

Tanı için dev granöllerin lökositlerde ve onların kemik iliğindeki prekürsörlerinde gösterilmesi gerekmektedir.^{1, 3, 4, 7-9} Granöller peroksidaz pozitifdir. Nötropeni ve hipergamaglobulinemi de görölebilir. Ayrıca bilgisayarlı beyin tomografisinde veya magnetik rezonans görüntülemesinde diffüz beyin veya omurilik atrofi görölebilir.⁴ Cilt biyopsileri genellikle normal olarak

görölür, ancak melanin makrogloböllerini de görölebilir. Ultraströktürel incelemelerle geniş anormal tip, stage IV melanozomlar tespit edilebilir.⁴ Hastamızda tanı için karakteristik olan dev granöller periferik kan ve kemik iliğinde gösterildi. Ayrıca anemi, nötropeni ve trombositopeninin olması ve Ig G yüksekliği de tanıyı desteklemekteydi. Hastamıza cilt biyopsisi yapılmadı.

HLA uygun kardeşten allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) erken dönemde yapılmalıdır. KİT immün problemleri ve akselere fazı yatıştırır, fakat yaşla birlikte artış gösteren nörolojik bozuklukları durduramaz. KİT yapılmazsa CHS'li hastaların çoğu 10 yaşından önce ölmektedirler.⁴ Asiklovir, yüksek doz intravenöz gamaglobulin, vinkristin, vinblastin ve kolşisin gibi mükrotüböllerine etkili ilaçlar akselere faz tedavisinde kullanılabilir.⁴ Askorbik asit in vitro olarak mikrotüböl defektlerini düzeltirken in vivo olarak klinik etkisi gösterilememiştir. Bazı yazarlar interferonun doğal öldürücü hücre fonksiyonlarını parsiyel olarak düzelttiğini göstermişlerdir.⁴ Hastamıza KİT planlanmasına rağmen yapılamamıştır.

SONUÇ

Parsiyel albinizmi ve tekrarlayan enfeksiyon veya kanama hikâyesi olan çocuklarda CHS da ayırıcı tanı da düşünölmeli ve periferik kandaki lökositlerde dev granöller aranmalıdır.



	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Murat Doęan, Yüzüncü Yıl Üni. Tıp Fak., Çocuk Sağliğı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi BD, Van doganmurat.md@gmail.com
	GÖNDERİLDİğİ TARİH: 18 / 06 / 2008 • KABUL TARİHİ: 18 / 09 / 2008

KAYNAKLAR

- 1 Millar WL. Other hereditary disorders. In: Katz J, Benumof JL, Kadis LB, (eds.) Anesthesia and Uncommon Diseases. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1990, 44-152.
- 2 Wolff SM, Dale DC, Clark R, et al. The Chediak-Higashi syndrome: studies of host defenses. Ann Intern Med 1972; 15: 1634-1642.
- 3 Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. Mol Genet Metab 1999; 68: 283-303.
- 4 Roman Nowicki, Henryk Szarmach. Chediak-Higashi Syndrome: Last Updated: March 23, 2007, <http://www.emedicine.com/derm/topic704.htm>
- 5 Baum VC, O'Flaherty JE. Anesthesia for genetic, metabolic, and dysmorphic syndromes of childhood. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- 6 Katz J, Steward DJ. Anesthesia and Uncommon Pediatric Diseases, 2nd edn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1993.
- 7 Lee GR. Chediak Steinbrinck Higashi anomaly. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Rogers G, (eds.) Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 1892-1904.
- 8 Zülfikar B, Akdeniz M, Ovalı F, Samancı N. Bir Chediak Higashi Sendromu Olgusu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996; 16:159-163
- 9 Vitrinel A, Albayrak A, Erer B, Çorbacıoęlu D. Akselere Fazda Bir Chediak-Higashi Sendromu. Türk Pediatri Arsivi 1993; 28: 53-56