

# سندرم چدیاک هیگاشی: گزارش یک مورد

دکتر محمد علی مولوی<sup>۱</sup>، نوید عبدی<sup>۲</sup>، دکتر عبدالمجید ناظمی<sup>۱</sup>، دکتر کوروش محمدی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه اطفال، <sup>۲</sup> دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال پانزدهم شماره اول بهار ۹۰ صفحات ۶۸-۶۳

## چکیده

**مقدمه:** سندرم چدیاک هیگاشی اختلال اتوزومال مغلوبی است که با نقص ایمنی شدید مشخص می‌شود. این سندرم همچنین با یک اختلال لنفوپرولیفراتیو با ارتشاح انفوسیتی اعضای عمده بدن که فاز تسریع‌شونده نامیده می‌شود، همراه است.

**معرفی بیمار:** بیمار پسر یک ساله‌ای بود که با تب متناوب، بی‌اشتهایی و بی‌حالی مراجعه کرده بود. در معاینات بالینی موهای خاکستری رنگ، قرمزی لوزه‌ها و بزرگی طحال داشت. پان‌سیتوپنی مشخص شد. در نمونه مغز استخوان و میکروسکوپی موگرانول‌های رنگی داخل سیتوپلاسمی مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه سندرم چدیاک هیگاشی یک اختلال نادر است و شروع تظاهر با فاز تسریع‌شونده ناشایع است، باید هنگامی که پان‌سیتوپنی و ارگانومگالی و موهای با رنگ روشن وجود دارد به آن توجه شود و اگر تشخیص مسجل شد، پیوند مغز استخوان آلوژن باید سریع مدنظر قرار گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** سندرم چدیاک هیگاشی - فاز تسریع‌شونده - پان‌سیتوپنی - پیوند مغز استخوان

نویسنده مسئول:

دکتر محمد علی مولوی  
بیمارستان کودکان دانشگاه علوم  
پزشکی هرمزگان  
بندرعباس - ایران  
تلفن: ۹۸۹۱۷۱۶۱۰۸۷۴+  
پست الکترونیکی:  
shayanmolavi@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۸/۱۱/۲۷ اصلاح نهایی: ۸۹/۶/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۱۰

## مقدمه:

گزارش یک مورد کم‌نظیر با تظاهر ناشایع از این بیماری تظاهرات و تشخیص و درمان آن را مورد بحث قرار دهیم.

## معرفی بیمار:

بیمار پسر بچه یک ساله‌ای است که از حدود ۳ ماه پیش تب‌های متناوب داشته که همراه با بی‌اشتهایی و استفراغ و ضعف و بی‌حالی بوده است. تب بیمار الگوی زمانی خاصی نداشته و با لرز همراه نبوده است. در طی این مدت استامینوفن و سفیکسیم دریافت نموده است و یکبار به همین علت در بیمارستان بستری شده است. اما علائم بیمار ادامه‌دار بوده است. پدر و مادر بیمار نسبت فامیلی داشته و پسرخاله و دخترخاله بودند و سابقه از مرگ فرزند قبلی خانواده به علت نامعلوم در سن ۶ ماهگی وجود داشته است.

در معاینات اولیه تعداد نبض ۹۶ بار در دقیقه، میزان تنفس ۳۶ بار در دقیقه و دمای بدن  $38.5^{\circ}\text{C}$  بود. در معاینات عمومی

سندرم چدیاک هیگاشی، یک اختلال اتوزومال مغلوب نادر است که با نقص ایمنی شدید، استعداد به خونریزی، عفونتهای باکتریایی مکرر، آل‌بینیسم متغیر و اختلال نورولوژیک پیش‌رونده مشخص می‌شود. همچنین اغلب همه با یک اختلال لنفوپر و لیفراتیو همراه است که فاز تسریع‌شونده نام دارد و با ارتشاح انفوسیتی ارگان‌های اصلی بدن مشخص می‌شود (۱-۵).

تشخیص می‌تواند با مشاهده انکوزیون‌های سیتوپلاسمی بزرگ اختصاصی در لکوسیت‌ها در نمونه مغز استخوان با میکروسکوپ نوری قطعی شود (۶،۷). درمان این اختلال آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی برای پاتوژن‌های فرصت‌طلب و بدنبال آن پیوند مغز استخوان است (۸). بیمار با تب طول کشیده و متناوب مراجعه نموده بود و علیرغم یک بار بستری و درمان سرپایی بهبودی حاصل ننموده و تشخیص خاصی برای وی مطرح نشده بود. در این مطالعه سعی داریم علاوه بر

Alb:2/8(g/dL), D.Bili:0/5(mg/dL),  
T.Bili:1/2(mg/dL), Alkp:685(IU/L),  
LDH:870(IU/L), ESR:11(mm/h)

داشته است.

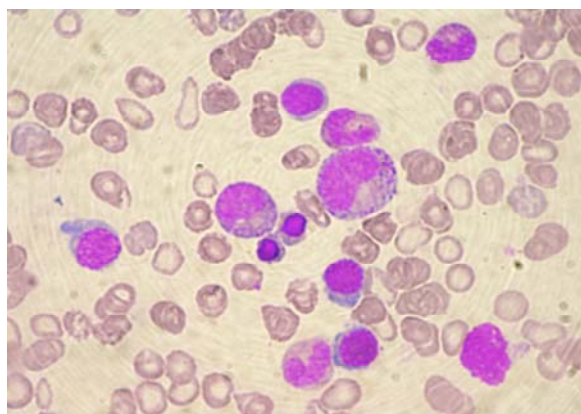
در سونوگرافی شکم، کبد و مجاری صفراوی، کلیه‌ها و مثانه نرمال گزارش شده و طحال کاملاً بزرگ ( $14 \times 4/5$  سانتیمتر) با اکوپارانشیم نرمال بدون توده یا کیست مشاهده شد. آسیت خفیف در لگن و مایع جنبی خفیف در سمت چپ مشاهده شد.

در نمونه میکروسکوپی موی بیمار گرانول‌هایی دیده شد (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳

در نمونه خون محیطی در رده RBC هیپوکرومی خفیف با آنیزوپویکیکوسیتوز خفیف مشاهده شد. تشخیص با مشاهده گرانول‌های برجسته در نمونه مغز استخوان قطعی شد. (تصویر شماره ۴).



تصویر شماره ۴

موهای سر و ابرو و مژه کرم و نقره‌ای رنگ بوده (تصویر شماره ۱)، قرمزی و آگزودا در لوزه‌های کامی مشاهده شد لنفادنوپاتی مشخص نشد. معاینات قلب و ریه در حد نرمال بوده و اسپلنومگالی با محدوده ۶ سانتی‌متر زیر لبه دنده (تصویر شماره ۲) تعیین شده است.



تصویر شماره ۱



تصویر شماره ۲

معاینات عصب عضلانی و اندام‌ها مورد خاصی را نشان نداد. در CBC به عمل آمده پان‌سیتوپنی گزارش شد که بدین شرح می‌باشد:  $Plt:40 \times 10/mm$ ,  $MCV:67/9(fL)$ ,  $RBC:3/05 \times 10/mm$ ,  $HCT:20/7\%$ ,  $Hb:5.6(mg/dL)$ ,  $WBC:3.4 \times 10/mm$  در سیر بستری تب و استفراغ ادامه داشته، ادم دست و پا و اتساع شکمی پیدا کرده و در دهان ضایعات برفکی مشاهده شد.

الکترولیت‌های سرم، آنالیز و کشت ادرار، آزمایش مدفوع، پروکلیستونین در حد نرمال بوده،  $HIVAb$ ,  $HBSAg$ ,  $CRP$ ,  $HCVAb$  تست‌های رایج و ویدال منفی گزارش شده

**بحث و نتیجه‌گیری:**

سندرم چدیاک هیگاشی چندین سیستم از بدن را درگیر می‌کند (۶،۷،۹،۱۰). این سیستم اولین بار توسط بگز سزار در ۱۹۴۲ گزارش شد و سپس بیشتر توسط چدیاک و هیگاشی یک دهه بعد شرح داده شد (۱۱). ژن این سندرم در سال ۱۹۹۶ مشخص شده و روی کروموزوم ۱ مکان  $q^{22-24}$  کدگذاری شد (۱۲)، ناحیه‌ای که یک پروتئین را کدگذاری می‌کند (۱۳). با این وجود عملکرد آن ناشناخته باقی مانده است. نقص در ژن LYST (تنظیم کننده انتقالات لیزوزومی)، منجر به انتقال ناقص و زیکول به سمت لیزوزوم و از سوی لیزوزوم می‌شود (۷،۹). ۸۵٪ بیماران با سندرم چدیاک هیگاشی وارد یک فاز تسریع‌شونده می‌شوند که با اپیزود سندرم فعال شدن ماکروفاژ و لنفوسیت با ارتشاح لنفوهیستوسیتی کبد، طحال و غدد لنفاوی و مغز استخوان منجرشونده به تب، بزرگی کبد و طحال، لنفادنوپاتی، تست‌های کبدی غیر طبیعی، پان‌سیتوپنی و ارتشاح CNS با مورتابلیتی بالا مشخص می‌شود (۱۴).

اولین فاز تسریع‌شونده سندرم چدیاک هیگاشی ممکن است بصورت کوتاه بعد از تولد یا چندین سال بعد اتفاق بیفتد. بیشتر بیماران دوره‌های متغیر از عفونت‌های راجعه قبل از فاز پیشرفت دارند. بنابراین تظاهر اولیه با فاز پیشرفته غیرمعمول است (۱۵). اما در بیمار معرفی شده با پان‌سیتوپنی، تب طول کشیده، بزرگی طحال آلبومین پایین فاز تسریع‌شونده مطرح است که به عنوان تظاهر اولیه ناشایع است. هپاتومگالی و تظاهرات سیستم عصبی مرکزی مشخص نشد. وجود سابقه مرگ در فرزند قبلی خانواده در سن ۶ ماهگی تشخیص را به سمت بیماری ارثی سوق می‌دهد. اگر چه ارگانسیم شایع همراه با عفونتها در فاز پایدار مزمن بیماری استافیلوکوک طلایی و گونه‌های استرپتوکوک هستند، ویروس ایشترین بار (EBV) در فاز تسریع‌شونده درگیری ایجاد می‌کند (۱۲). گفته می‌شود عدم توانایی پاکسازی عفونت EBV منجر به حالت دائم تکثیر لنفاوی، همانگونه که در فاز تسریع‌شونده دیده می‌شود، می‌گردد (۱۶). همین ویروس ممکن است مسئول سندرم هموفاگوستیک باشد (۱۷). انکوزیون‌های غیرطبیعی در نوتروفیل‌های سندرم چدیاک هیگاشی قادر به متابولیزه کردن و هضم کامل میکروبها نیستند. این اختلالات همچنین با نقص

ایمنی بویژه در سلولهای کشنده طبیعی و نوتروفیل همراه است که منجر به عفونت‌های مکرر در اوایل کودکی می‌شوند (۱۲). بیماران مبتلا به سندرم چدیاک هیگاشی هیپوپیکمانتاسیون پوست، مو و چشم‌ها را در نتیجه تجمع ملانوزوم‌های بزرگ که احتمالاً ثانویه به انتقال ملانین مختل شده منجر به رقیق کردن رنگ می‌شوند را نشان می‌دهند (۱۰،۱۸،۱۹). رنگ مو ممکن است از خاکستری تا سفید بر اساس زمینه نژادی فرد باشد (۲۰). چنانچه در بیمار معرفی شده رنگ روشن موها و تأیید این حالت با مشاهده گرانول‌ها و ملانوزوم‌های بزرگ در نمونه موهای بیمار مشخص شد.

مشخص‌ترین علامت سندرم چدیاک هیگاشی، گرانول‌های غیرطبیعی بزرگ در همه سلولهای حاوی گرانول شامل ملانوسیت، نوتروفیل (لکوسیت‌های محیطی و پیش‌سازهای مغز استخوان آنها)، بافت عصبی محیطی و مرکزی، فیبروبلاست و مو می‌باشد (۱۲) که این گرانول‌ها در نمونه مغز استخوان و موهای بیمار توسط میکروسکوپ نوری در بیمار موردنظر مشاهده شد. بیماران مبتلا به سندرم چدیاک هیگاشی بصورت پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیکها درمان می‌شوند (۸). در بیمار ما برای درمان فاز حاد از سفتریاکسون، مترونیدازول و انکومایسین و آمیکاسین استفاده شد و جهت پروفیلاکسی کوتریماسازول تجویز گردید.

درمان این سندرم مورد بحث است، ویتامین C تزریقی کرد. فاز پایدار تجویز می‌شود ممکن است عملکرد کشندگی باکتریایی نوتروفیل‌ها را تصحیح کند (۲۱). در بعضی بیماران دوز بالای متیل پردنیزولون با یا بدون اسپلنکتومی ممکن است مؤثر باشد (۲۲). در بیمار موردنظر ما از هر دو روش درمانی استفاده شد. درمانهای حمایتی شامل دریافت خون پلاکت، آلبومین، نیستاتین و سولفات روی و فولیک اسید نیز تجویز شد. پیوند مغز استخوان درمان انتخابی برای این سندرم است (۲۳) و بیمار ما جهت انجام این درمان و به علت نبود امکانات به مرکز مجهزتری ارجاع شد. پیوند مغز استخوان حالات ایمونولوژیک را بهبود می‌بخشد اما غلظت رنگدانه را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. بدون پیوند مغز استخوان کودکان با این سندرم معمولاً قبل از ۱۰ سالگی می‌میرند، تشخیص سریع و درمان زودرس نجات‌دهنده زندگی است (۲۴).

## References

## منابع

1. Spritz RA. Genetic defects in Chediak-Higashi syndrome and the beige mouse. *J Clin Immunol.* 1998;18:97-105.
2. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 1999;68:283-303.
3. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med.* 2002;2:469-477.
4. Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. *Pigment Cell Res.* 2002;15:251-257.
5. Holt OJ, Gallo F, Griffiths GM. Regulating secretory lysosomes. *J Biochem.* 2006;140:7-12.
6. Atherton DJ. The Neonate. In: Rook's Textbook of Dermatology, 6<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science Press; 1998.449-518.
7. Fitzpatrick TB, Ortonne JP. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6<sup>th</sup> ed. Toronto: McGraw-Hill Press; 2003. 819-835.
8. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin in Hematol.* 2008;15:22-29.
9. Paller AS. Genetic immunodeficiency diseases. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6<sup>th</sup> ed. Toronto: McGraw-Hill Press; 2003. 1119-1129.
10. James WD, Berger TG, Elston DM. Disturbances of pigmentation. In: Andrew's Diseases of the Skin, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Press; 2006. 853-868.
11. Uzel G, Holland SM. Phagocyte Deficiencies. In: Clinical immunology: principle and practice. USA: Mosby Press; 2001:37.
12. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, BorkP, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet.* 1996;14:307-311.
13. Kanjanapongkul S. Chediak-Higashi Syndrome. Report of a case with Uncommon Presentation and Review Literature. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:541-544.
14. Nowicki R, Szarmach H. Chediak-Higashi syndrome. Available from: ULR: <http://www.emedicine.com/derm/topic704.htm>.
15. Brown CC, Gallin JI. Chemotactic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1988;2:61-79.
16. Merino F, Henle W, Ramirez-Duque P. Chronic active Epstein-Barr virus infection in patients with Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Immunol.* 1986;6:299-305.
17. Rubin CM, Burke BA, McKenna RW, McClain KL, White JG, Nesbit ME Jr, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome? *Cancer.* 1985;56:524-530.
18. du Vivier A. Disorders of the Hair and Scalp. In: Atlas of clinical Dermatology, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Press; 2002: 628.
19. du Vivier A. Disorders of pigmentation. In: Atlas of clinical Dermatology, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Press; 2002: 662.
20. de Beer HA, Anderson R, Findlay GH. Chediak-Higashi syndrome in a "Black" child. *S Afr Med J.* 1981;60:108-112.
21. Weening RS, Schoorel EP, Roos D, van Schaik ML, Voetman AA, Bot AA, et al. Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet and lymphocyte function in a patient with Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 1981;57: 856-865.
22. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yildiran A. The role of high dose methylprednisolone and splenectomy in the accelerated phase of the Chediak-Higashi syndrome. *Acta Haematol.* 1996;96:105-107.
23. Masood A, Naeem M, Aman S, Kazmi AH. Chediak-Higashi Syndrome - A Case Report. *Anal of King Edward Med University.* 2008;14:119-122.

24. Farhoudi AH, Chavoshzadeh Z, Pourpak Z, Izadyar M, Gharagozlou M, Movahedi M, et al. Report of Six Cases of Chediak-Higashi Syndrome with Regard to Clinical and Laboratory Findings. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2003;2:189-192.

## Chediak-Higashi Syndrome: A case report

M.A. Molavi, MD<sup>1</sup> N. Abdi<sup>2</sup> A.M. Nazemi, MD<sup>1</sup> K. Mohammadi, MD<sup>1</sup>

Assistant Professor Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Medical Students<sup>2</sup>, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

(Received 16 Feb, 2010 Accepted 1 Nov, 2010)

### ABSTRACT

**Introduction:** Chediak-Higashi syndrome is a rare autosomal recessive disorder that characterized by severe immunodeficiency. It is also associated with a lymphoproliferative disorder termed the accelerated phase with lymphocytic infiltration of the major organ of the body.

**Case Report:** The patients was a 1-year old boy with intermittent fever, anorexia, malaise. On physical examination he showed grey hair colour, tonsilar erythema and exudate and splenomegaly. Pancytopenia was detected. In bone marrow aspiration and hair microscopy remarkable intracytoplasmic pigmented granules was seen.

**Conclusion:** It should be noted when pancytopenia, organomegaly and light hair colour are present an early bone marrow transplantation should be considered if the diagnosis is established.

**Key words:** Chediak-Higashi Syndrome - Accelerated Phase - Pancytopenia - Bone Marrow Transplantation

*Correspondence:*  
M.A. Molavi, MD.  
Pediatrics Hospital,  
Hormozgan University of  
Medical Sciences.  
Bandar Abbas, Iran  
Tel: +98 917 1610874  
Email:  
shayanmolavi@yahoo.com