

4 YAŞINDA BİR KIZ ÇOCUĞUNDA CHEDIAK-HIGASHİ SENDROMU

Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU x
Dr. Sevin ALTINKAYNAK xx

ÖZET :

Yüksek ateşi, optik fundus solukluğu, nistagmusu, semialbinizmi, hepato. splenomegalisi, lenfadenopatisi, aşırı terlemesi, enfeksiyonu, pansitopenisi olan; prefierik kanda ve kemik iliğinde nötrofillerde ve lenfositlerde dev lizozimal granülleri olan bir hastada CHS teşhis edildi. Bu sendromun nadir görülmesi sebebiyle vak'anın ilginç olduğu düşünülerek takdim edildi ve ilgili literatür gözden geçirildi.

GİRİŞ

Chediak-Higashi Sendromu; nötrofillerde azalmış proteinase aktivitesi, (1) birçok dokuda anormal dev lizozimler (lysosomes), (2-3-4-5) semialbinizm, uzamış kanama zamanı' (3) lökositlerde kemotaktik azalma, hücrelerin tabii öldürücü özelliklerinde azalma (6) enfeksiyonlara eğilimin artmış olması, çok geniş ve değişik klinik semptomlar içeren otozomal recessif birsendromdur. (3-7-8).

Chediak-Higashi sendromunda bunlara ilâveten intermittan ateş, fotofobi, optik fundus solukluğu, rotatuvar veya horizontal nistagmus, (9) terleme, yaygın lenfadenopati, santral sinir sistemi anomalileri, hepatosplenomegali, yüksek oranda lenforetikül maligniteler ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar sıklıkla bulunan klinik semptomlardır. (10).

Hastalığın belli başlı işareti massif intrasellüler inklüzyonların bulunuşudur. Bu inklüzyonlar lökositlerde olduğu gibi renal tübüler epitel hücrelerinde, mide mukozasında, pankreas, tiroid, sinir hücreleri ve melanositlerde de gösterilebilir. (9) Lökositlerdeki inklüzyonlar segmenter formundan ziyade band formunda ve periferde lökalizedirler. (11) Nötrofillerdeki bu granüller rutin boyalarla kırmızı mordan maviye kadar değişen renkte boyanırlar ve peroksidaz pozitifler. Nötrofillerdeki bu inklüzyonlar elektron mikroskobu ile dev-lizozimler şeklinde görünürler. (12).

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yrd. Doç.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyesi

Bazı gözlemcilerin iddiasına göre monositlerde de ara sıra nötrofillerde görülen aynı tip granülasyonlar görülebilir.(11) Lengfositler ise bir veya daha yuvarlak oval koyu mor boyanan granüller gösterirler-. Eozinofillerde dev eozinofilik granüller olarak görünürler.

İmmatür hücreler en erken-değişikliği gösterirler. Kırmızı mor kaba azuropilic granülasyon göze çarpar. Genellikle bunlar 2-4 küçük nükleolus ihtiva eden bir nükleusun yanında topludurlar. Bunları myeloblast yada promyelositlerden ayırmak zordur. Yaşlı şekillerde dev granüller mordan çok kırmızıya boyanan şekilde görünürler. Bu hücrelerin benzer şekilleri gargarlyzmde gözlenmiştir. Megakaryositler normal görünümündedirler(11).

Bu hastalar üst ve alt solunum yolu, deri enfeksiyonlarından yakınırılar. Gastrointestinal sistem, Üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis daha az görülür. Bu sendromun enfeksiyöz komplikasyonlarından arta kalan hastalar hayatın daha geç dönemlerinde sıklıkla agresiv bir lenfoproliferatif hastalığa yenik düşerler.

Chediak-Higashi sendromunda tabii öldürücü hücreler normal sayıda mevcuttur, tanınabilir-ve hassas hedef hücrelerini bağlayabilirlrler, fakat bağlamadan sonra hedef hücrelerinin tahribi belirgin şekilde bozulmuştur. Bu anormal tabii öldürücü fonksiyonun C-H sendromunda lenfoidmalignensi gelişmesini predispoze ettiği bir varsayımdır. (13).

İnterferon ve intrasellüler sıklık guanin monofasfat indüktörleri tarafından C-H sendromunda tabii öldürücü aktivite artırılabilir.(13)

C-H sendromulu hastaların % 85 i ateş, sarılık, hepoto-splenomegali, lenfa-denopati, pansitopeni, koagülopati, periferik nöropati ve organlarda, yaygın lenfohistiositik infiltrasyon ile aşıkaran hızlı faza girerler. Hızlı fazın başlangıcı doğumdan kısa bir süre sonra gözlenebilir veya birkaç yıl gecikebilir. Tarif edilen bu hızlı faz terimi ilk defa 1964 yılında kullanılmıştır. (14)

Hastalığın hızlı fazında majör koagülasyon bozuklukları devamlı gözlenmiştir. Faktör, II, VII, X da orta derecede azalma, şiddetli hipofibrinojenemi ve plasminojen seviyesinde dramatik azalma görülmüştür. (8)

Hastalığın erken döneminde kan sayımı normal değerlerdedir. Hastalığın ilerlemesiyle anemi, rölatif lenfositozla birlikte nötrojeni ve trombositopeni gelişir ve hastaların çoğu bebeklik ve çocukluk döneminde görülen enfeksiyonlardan dolayı kaybedilir. (12)

Tedavisinde spesifik enfeksiyonlar için antibiotikler kullanılır. Antimetabolitler, aklilleyiciler, Kortikosteroid ve Vinko alkaloidleri ile sınırlı başarı bildirilmiştir. Birkaç hafta yüksek dozda askorbik asit verilmesiyle bozulmuş nötrofil fonksiyonlarında iyileşme ve mikrotübüllerde düzelme saptanmıştır (15).

Hakkında kısaca bilgi verdiğimiz Chediak-Higashi Sendromu servisimizde yatarak 2 gün sonra ölen bir hastada teşhis edildi. Bu hasta dolayısıyla ve ender görülmesi sebebiyle yayınlamayı uygun bulduk.

VAKA TAKDİMİ :

4 yaşında kız hasta; ateş, iştahsızlık, zayıflama, solukluk, üşüme, terleme şikayetleri ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri kliniğine getirildi. Hikayesinde 1 ay önceden başlayan ateşi olmuş, çeşitli antibiyotikler kullanmasına rağmen ateşi düşmemiş. 2 yaşında Bronkopnömoni daha sonra tonsillit tanıları konularak tedavi edilmiş. Bu arada son 1 ayda 4 kg kadar zayıfladığı ifade edildi.

FİZİK İNCELEME :

Boy 93 cm, Ağırlık 11 kg, Ateş 39°C, TA 80/40 mmHg, Nb 136/dk, solunum 38/dk

Genel-durum bozuk; mukozalar, skleralar ve cilt soluktu, Axiller, Inguinal mikrolenfadenopati mevcuttu. Alında, yüzde ve gövdede yer yer pigmentasyonda azalma (semiolebinizm) vardı. Karaciğer 4 cm, Dalak ise inguinal bölgeye kadar büyümüştü.

Göz muayenesinde ise pupilla hudutlarında hafif silinme, göz kapağı refleksinde azalma, horizontal ve rotatuar nistagmus tesbit edildi.

Laboratuvar incelemesinde HB 7,4 -8,6 gr/dl, lökosit sayısı 3700-2800/mm³, Eritrosit 2 100 000/mm³, Trombosit 140 000/mm³, lökosit formülü yapıldığında % 84 Lenfosit, % 14 PNL, % 2 monosit tesbit edildi. Absolu Nötrofil sayısı 500/mm³ den azdı.

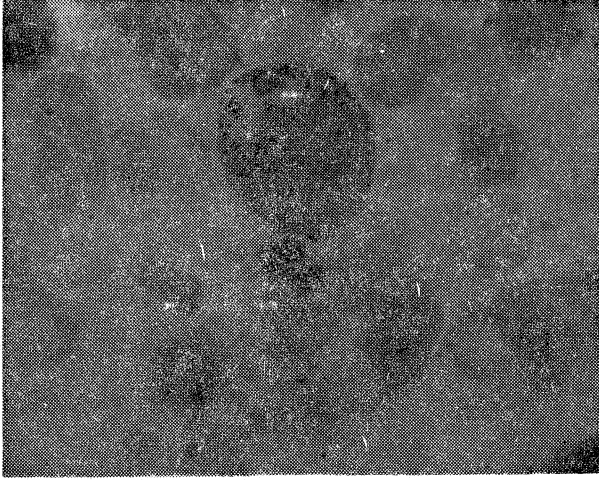
Periferik kan incelemesinde lenfositlerin ve Nötrofillerin içinde anormal inklüzyonlar dikkati çekti. Kemik iliği incelemesinde rutin boyalarla koyu mor boyanan bu inklüzyonlar daha ayrıntılı görülerek Chediak-Higashi tanısı kondu.

Kemik iliğinden yapılan preparatlardan mikroskop altında çekilen fotoğraflarda Nötrofil ve lenfosit içindeki vakuolizasyon ve lizozomal dev granüller görülmektedir. Resim I-II-III

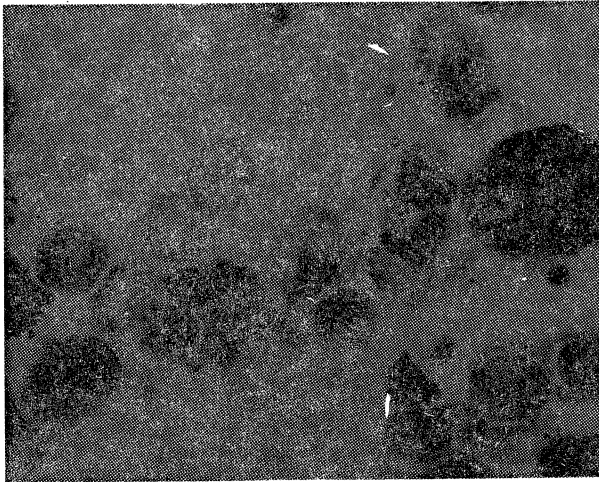
TARTIŞMA :

Chediak-Higashi Sendromu otozomal recessif nadir görülen bir sendromdur. Hastaların % 85 i ateş, sarılık, hepatosplenomegali, lenfadenopati ile hastalığın hızlı faza girmesiyle erkeden kaybedilir (14). Diğerleri ise daha sonraki çocukluk yıllarında enfeksiyonlardan dolayı kaybedilir. Hastamızdan alınan kan kültüründe mikroorganizma üretilmedi ancak klinik olarak sepsisi mevcuttu.

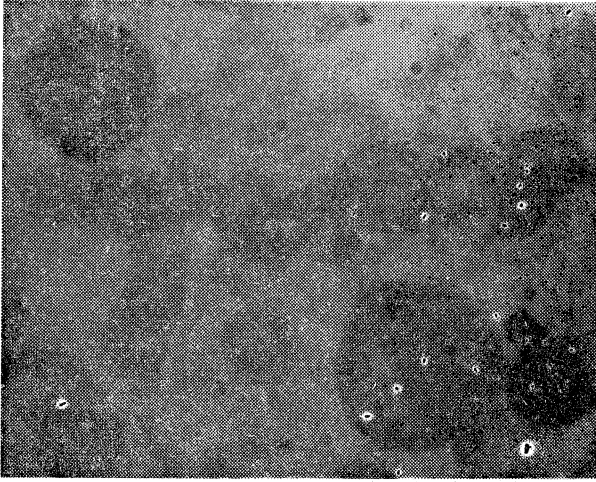
Semialbinizm, optik fundus solukluğu, nistagmus, lenfadenopati, hepatosplenomegali hastalığın majör bulgularındandır (3.-8-9-10-14) Sunduğumuz hastada optik fundus solukluğu, horizontal ve rotatuvar nistagmus, alında, yüzde ve gövdenin çeşitli bölgelerinde depigmente alanlar mevcuttu. İnguinal ve axiller lenfadenopatisi vardı. Karaciğer kot kenarında 4 cm kadar, Dalak inguinal bölgeye kadar büyümüştü. Aşırı terleme CH sendromlu hastalarda sıklıkla tesbit edilen diğer bir bulgudur.(10) Hastamızda yattığı süre içinde aşırı miktarda terleme tesbit edildi.



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

Laboratuvar olarak hastalığın belli başlı işaretli massif intracelluler inklüzyonların bulunuşudur. Bunlar dev lizozomal granüller şeklinde lenfosit ve nötrofil-lerin içinde bulunmaktadır. (2-3-4-5-12) Sunduğumuz hastanın periferik kan incelemesinde ve kemik iliğinde granüller sık olarak gözlemlendi. Hastalığın ilerlemiş dönemlerinde anemi, notropeni ve trombositopeni görülür. Pansitopeni hali de hastamızda mevcuttu.

Yine hastalığın son dönemlerinde koagulasyon faktörlerinde azalmaya bağlı ve primer fibrinolizisin muhtemel rolü nedeniyle kanamaya eğilimin olabileceği ileri sürülmüştür. Hastamızda son anakadar herhangi bir kanama gözlenmedi.

CH sendromunda kesin tanı periferik kan ve kemik iliği incelemesi ile konmaktadır. Nötrofil ve lenfositler içinde dev lizozomal granüller ve vakuolizasyonunun görülmesi ile CHS tanısı konabilir. Ancak bu granüllerin toksik granülasyondan ayrılmaları gerekir. Bizde hastamıza kesin tanıyı Periferik Yayma ve Kİ incelemesi ile koyduk.

Chediak-Higashi Sendromunun oldukça nadir bir hastalık olması, Türkiye’de çok az sayıda bildirilmiş olması nedeniyle vak’amızın ilginç olduğu kanısındayız.

SUMMARY

Chediak-Higashi Syndrome in a child

Chediak-Higashi Syndrome was diagnosed in a patient with high fever, paleness in optic fundus, nystagmus, semialbinism, hepato-splenomegaly, lymph-

hadenopathy, excess sweating, infection, pancytopenia. The patient had also gigantic lysosomal granules in neutrophils and lymphocytes from periferial blood and bone marrow, since the case is rare, it was introduced and discussed on the basis of previous studies.

KAYNAKLAR

- 1- Vassali JD, Granelli AP, Griscelli, G, Reich E. Specific protease deficiency in polymorphonuclear leukocytes of Chediak-Higashi Syndrome and beige mice. *J Exp med* 22: 1285, 1978.
- 2- Burton, C, West MD, Chediak-Higashi Syndrome neutrophils are characterized by the absence of both normal azurophilic granules. *Am J pathol* 122: 177, 1986.
- 3- Takeuch K, Wood H, Swank RT. YLysosomal elastase and cathepsin G-in beigemice. *J Exp Med* 665: 677, 1986.
- 4- Grossi CE, Crist WM, Abo T, Velardi A, Cooper MD. Expression of the chediak-Higashi lysosomal abnormality in Human peripheral blood lymphocyte subpopulations. *Blood* 8367: 844, 1985
- 5- Volkman DJ, Buescher ES, Gollin JI, Fauci AS. B cell lines as models for inherited phagocytic diseases: Abnormal superoxide generation in chronic granulomatous disease and giant granules in Chediak-Higashi Syndrome. *The Journal of Immunology* 6: 133, 1984.
- 6- Kellers H U, Morrell A, Schaffner T, Zimmermann A, Sclaad U. Impaired neutrophil locomotion associated with hyperadhesiveness in a patient with Chediak-Higashi Syndrome. *Blood Cells* 10: 37, 1984.
- 7- Roder J, Duwe A. The beige mutation in the mouse selectively impairs natural killer cell function. *Nature (lond)* 278: 451, 1979.
- 8- Basile-G S, Fischer A, Durandy DA, Angles-cano-E, Griscelli C, Le Deist F. Enhanced plasminogen-Activator production by leukocytes in the human and murine Chediak-Higashi Syndrome. *Blood*, 1985, pl 275.
- 9- Öztop, Ş, Nişli G, Olgun N, İki kız kardeşle Chediak-Higashi Sendromu. *Symposia, Aralık* 1986, p 192.
- 10- Ulukutlu L, Yıldız S. *Pediatric hematoloji. İstanbul* 1982, p 380.
- 11- Miale J B, *Laboratory medicine hematology (Th ed.)*, saint louis C mosby Co, 1967, p 118.
- 12- Platt R. W. *Color atlas and textbook of hematology. phladelphia,;* JB lippincott Co, 1969 p 402

- 13- Katz, P, et al. In vivo Epstein-Barr virus induced augmentation of natural killer activity in the Chediak-Higashi Syndrome. *J. Immunol* 132: 571, 1984
- 14- Rubin, CM, Burke BA, McKenna RW, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi Syndrome. *Cancer* 56: 524, 1985.
- 15- Vaughan VC III, Behrman RE. *Nelson Textbook of pediatrics* (13 th ed) Philadelphia: WB Saunders Co., 1987, p 477.