

# Een kind met het chédiak-higashi-syndroom

## A child with Chediak-Higashi syndrome

**Auteurs** A. de Mare, A.B. Jonge Poerink-Stockschläder, M.C.A. Bruin en J. Slomp

**Trefwoorden** allogene stamceltransplantatie, chédiak-higashisyndroom, laboratoriumonderzoek

**Keywords** allogenic stem cell transplantation, Chediak-Higashi syndrome, laboratory investigation

### Samenvatting

Een meisje van 14 maanden oud presenteerde zich begin 2008 met een ernstige luchtweginfectie. Bij differentiatieonderzoek van de leukocyten werden grote abnormale granulae gezien. Het voorkomen van dergelijke vergrote granulae is pathognomonisch voor het chédiak-higashi-syndroom (CHS), een zeldzame letale ziekte. CHS wordt veroorzaakt door een mutatie in een eiwit dat de morfologie en/of het transport van de granulae reguleert. De ziekte kenmerkt zich door oculocutaan albinisme, een verminderde werking van trombocyten en een verstoorde secretie van neurotransmitters. Het belangrijkste is echter een deficiënte immuunfunctie als gevolg van afwijkende granulae in de leukocyten. Patiënten presenteren zich daarom vaak met recidiverende infecties. Het merendeel krijgt uiteindelijk een lymfoproliferatief syndroom, gekenmerkt door een diffuse infiltratie door lymfocyten en macrofagen in een groot aantal organen, waaraan de meesten van hen komen te overlijden. Hoewel CHS niet te genezen is, kunnen de hematologische en immunologische problemen worden behandeld met een allogene stamceltransplantatie. Dit dient te gebeuren voordat het lymfoproliferatief syndroom optreedt en daarvoor is het belangrijk dat de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld. Hierbij is een belangrijke rol weggelegd voor het laboratorium.

*(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:163-8)*

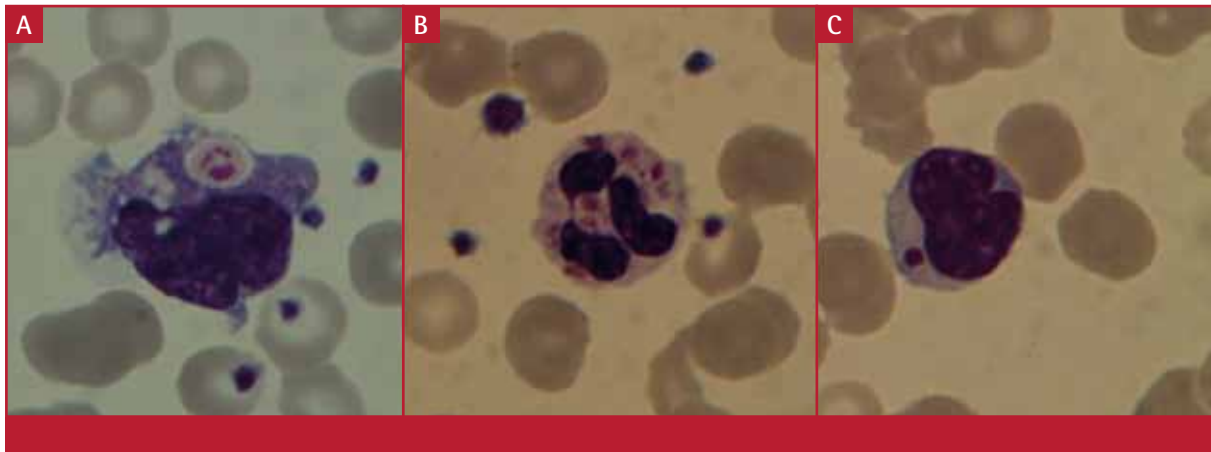
### Summary

Early 2008 a 14 month old girl was referred to our hospital with a severe respiratory infection. Large abnormal granules were seen during microscopic investigation of the leucocytes. The presence of such enlarged granules is pathognomonic for the Chediak-Higashi syndrome (CHS), a rare lethal disease. The cause of CHS is a mutation in a protein that regulates the morphology and/or transportation of the granules. The syndrome is characterized by oculocutaneous albinism, reduced platelet function and disturbed secretion of neurotransmitters. However, the most important feature is a deficient immune function due to aberrant granules in the leucocytes. As a result, patients often present with recurrent infections. The majority of patients ultimately develops a lymphoproliferative syndrome to which most of them succumb. This lymphoproliferative syndrome is characterized by a diffuse infiltration by lymphocytes and macrophages of several organs. Although CHS is not curable, the hematological and immunological problems can be treated by allogenic stem cell transplantation. Stem cell transplantation should be performed before onset of the lymphoproliferative syndrome. It is therefore of great importance that CHS is diagnosed at an early stage. The hematology laboratory plays an important role therein.

### Inleiding

Het syndroom van Chédiak(-Steinbrinck)-Higashi is een zeer zeldzame autosomaal recessief overervende

letale ziekte. Sinds de eerste vermelding van de ziekte, ongeveer 60 jaar geleden, zijn minder dan 500 patiënten beschreven.<sup>1</sup> Pathognomonisch voor het



**Figuur 1.** Microscopische opnamen van A. een macrofaag, B. een neutrofiële granulocyt en C. een lymfocyt in een bloeduitstrijkje van het 14 maanden oude meisje met het chédiak-higashisyndroom. De abnormale granulae zijn duidelijk zichtbaar. (May Grünwald/Giemsa-kleuring, vergroting 100x).

chédiak-higashisyndroom (CHS) is het voorkomen van afwijkende vergrote granulae in alle (granulevormende) cellen van het lichaam. Deze abnormale granulae zijn het duidelijkst waarneembaar in de leukocyten. In dit artikel wordt een casus beschreven waarin, bij differentiatieonderzoek van de leukocyten, deze inclusielichaampjes werden herkend voordat er, op basis van de kliniek, een verdenking op CHS was.

### Ziektegeschiedenis

Een meisje van 14 maanden oud werd gezien op de afdeling Kindergeneeskunde vanwege hoesten, aanhoudende malaise en persisterende koorts tot 40°C. Het meisje had sinds 5 dagen amoxicilline voorgeschreven gekregen van de huisarts. Er was sprake van een verminderde intake en brijige stinkende defecatie met slijmbijmenging. Drie dagen voor opname was het meisje nog gezien op de acute opvang waarbij haar toestand werd geduid als passend bij een virale infectie van de bovenste luchtwegen. Zij mocht weer naar huis met xylometazoline en natriumchloride neusdruppels. De medische voorgeschiedenis van het meisje vermeldde verder geen bijzonderheden. Het patiëntje is het eerste kind van consanguïne ouders (volle neef en nicht) van Iranese afkomst. Dit was de eerste keer dat zij een duidelijke infectieuze episode doormaakte.

Bij opname werd een ziek ogend bleek meisje van 8.890 gram gezien met een licht steunende ademhaling en rinorroe. Er was neusvleugelen, maar geen subcostale intrekkingen. Zij had een pols van 110/min, een ademhalingsfrequentie van 66/min en een temperatuur van 38°C. Over de longen was beider-

zijds goed inkomend ademgeruis te horen met rhonchi en crepitaties. Verder lichamelijk onderzoek leverde, behoudens een blauwe plek, geen bijzonderheden op. De patiënte werd opgenomen onder verdenking atypische pneumonie dan wel respiratoir syncytieelvirus bronchiolitis. Vanwege de matige intake werd een maagsonde ingebracht en de amoxicilline werd omgezet naar claritromycine. Er werd bloedonderzoek en een bloedkweek ingezet en er werd een respiratoir panel en een respiratoir syncytieelvirus antigeentest (RS-sneltest) op neusspoelsel uitgevoerd. Er bleek sprake van een matig ernstige microcytaire anemie met een hemoglobine van 5,2-5,6 mmol/l, waarschijnlijk op basis van ijzeregebrek, of mogelijk thalassemie. Tevens was er sprake van verhoogde ontstekingsparameters.

De bij het laboratorium aangevraagde leukocyten-differentiatie resulteerde in een alarm van de hemocytometrieapparatuur waarna het monster handmatig werd beoordeeld. Hierbij viel op dat er grote abnormale granulae aanwezig waren in de leukocyten (zie *Figuur 1*). Deze inclusielichaampjes werden herkend als mogelijk passend bij CHS. Hierop werd door de klinisch chemicus contact opgenomen met de kinderarts. Tot dat moment was er nog geen verdenking op dit syndroom. Bij nader lichamelijk onderzoek van de patiënte bleek vervolgens echter dat het meisje enkele uiterlijke kenmerken, zoals dun haar met een grijze gloed, had die kunnen passen bij CHS. Daarop werd besloten het meisje zo snel mogelijk over te plaatsen naar het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht voor verdere diagnostiek en om zo snel mogelijk therapie in de vorm van een allogene stamceltransplantatie te kunnen aanbieden.

Tabel 1. De klinische kenmerken van het chédiak–higashisyndroom en de verschillende manieren waarop deze zich kunnen presenteren.

Klinisch kenmerk	Klinische presentatie
deficiënte immuunfunctie	recidiverende pyogene infecties van de huid en luchtwegen met veelal <i>Streptococcus sp.</i> of <i>Stafylococcus aureus</i>
	periodontitis/gingivahypertrofie
	lymfoproliferatief syndroom met koorts, geelzucht, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en pancytopenie
partieel oculocutaan albinisme	grijsachtige tot melkwitte huid
	blond tot bruin haar met een metalige/zilvergrijze glans
	gepigmenteerde translucante irissen
	fotofobie
milde bloedingsneiging	hematomen en petechiën
	mucosaal bloedverlies
	doorbloeden na ingrepen
perifere en craniale neuropathie (vanaf tweede decade)	spierzwakte
	ataxie
	progressieve mentale retardatie

Aangezien patiënten met CHS een sterk verstoorde afweer hebben, werd een antibioticum met een bredere dekking voorgeschreven: ceftriaxon.

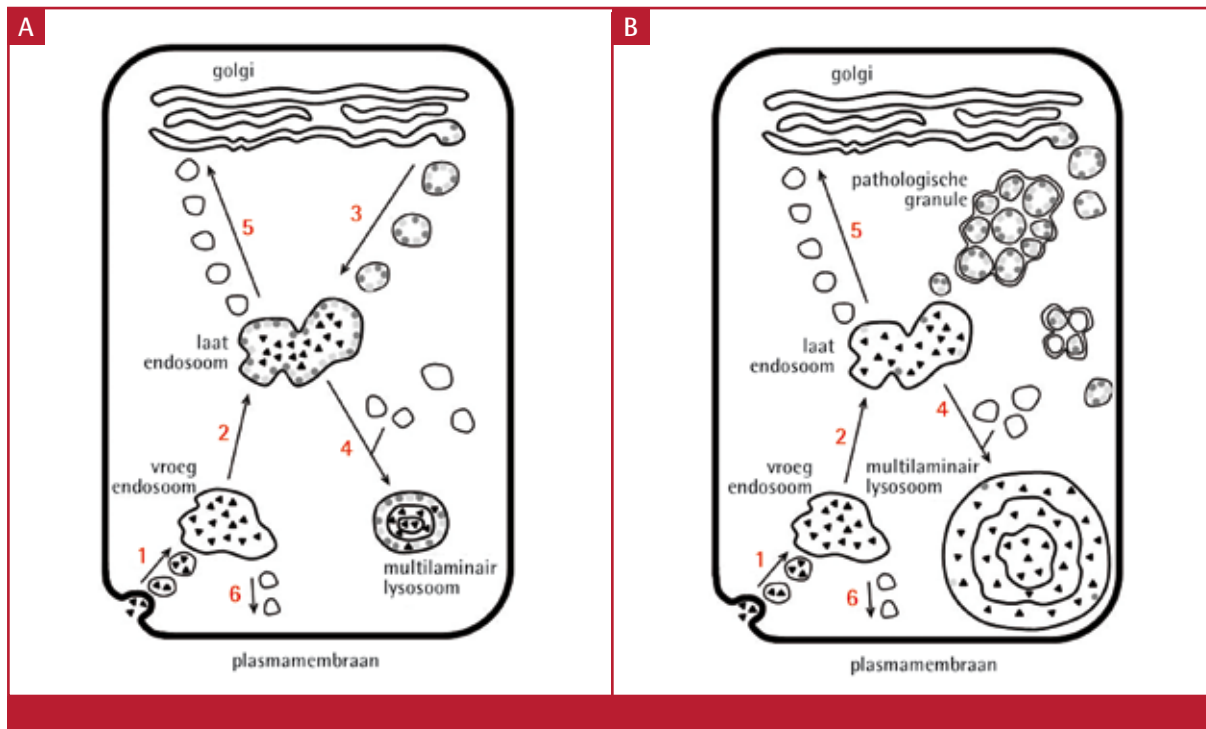
In het Wilhelmina Kinderziekenhuis werd met behulp van verschillende onderzoeken de diagnose 'CHS' bevestigd. Door de oogarts werden afwijkingen gevonden, die kenmerkend zijn voor oculocutaan albinisme. In de haren werd een afwijkende verdeling van pigment gevonden. De bloedingstijd was verlengd en analyse van de trombocytenfunctie wees op een 'storage pool'-deficiëntie. Functieonderzoek van de granulocyten toonde een sterk afwijkende chemotaxie. Bevestiging van de diagnose op genniveau is nog niet verricht. Met het oog op behandeling van de hematologische en immunologische problemen werden de ouders van het meisje voorgelicht over de voor- en nadelen van een allogene stamceltransplantatie en werd besloten de patiënte te transplanteren. In verband met het ontbreken van een humaan leukocytenantigeen (HLA)-identieke familiedonor werd gekozen voor stamcellen uit navelstrengbloed met een 5/6 matchgraad. De transplantatie verliep ongecompliceerd. Nu, 12 maanden na transplantatie, heeft de patiënte een normaal bloedbeeld en het immunologische herstel komt op gang. Binnenkort zal gestart worden met vaccineren. Met het oog op eventuele

volgende zwangerschappen is de ouders genetic counseling aangeboden.

### Beschouwing

De oorzaak van de belangrijkste klinische verschijnselen van CHS (zie *Tabel 1*) is een verstoorde organisatie van de granulae in alle (granulevormende) cellen van het lichaam (zie *Figuur 2*, pagina 166). De abnormale organisatie wordt veroorzaakt door het mutante *CHS/beige*-gen, ook wel *CHS1* of *LYST* genoemd. Dit gen is gelokaliseerd op chromosoom 1q42-q43 en behoort tot de top 5% van de grootste genen in het humane genoom.<sup>2,3</sup> Het CHS-eiwit komt laag tot expressie in alle cellen en is waarschijnlijk cytosolisch gelokaliseerd.<sup>1-3</sup> De exacte functie van het eiwit is niet duidelijk, maar het lijkt een rol te spelen bij het splitsen of transporteren van granulae van het lysosomale systeem.<sup>1-5</sup>

Ongeveer 90% van de patiënten heeft een deletie, een frameshift-, of een nonsensemutatie in het *CHS/beige*-gen. Dit is geassocieerd met een ernstig beloop van CHS met fatale infecties en een lymfoproliferatief syndroom dat bekend staat als de geaccelereerde fase. Bij 10-15% van de patiënten is sprake van een missensemutatie en wordt een



**Figuur 2.** Schematische weergave van de abnormale organisatie van de granulae in leukocyten van een patiënt met het chédiak-higashisyndroom (CHS). **A.** In gezonde cellen wordt geëndocyteerd materiaal opgenomen in vroege endosomen (1). De vroege endosomen matureren (2) tot late endosomen, die kunnen fuseren (3) met granulae afkomstig van het Golgi. Verdere maturatie van de late endosomen en fusie met andere vesikels van het lysosomale systeem (4) leidt tot de vorming van multilaminare lysosomen. Tijdens deze processen vindt er continue recycling van membraancomponenten plaats (5 en 6). **B.** Door een defect in het splitsen of transporteren van de granulae in cellen van CHS-patiënten vindt er een ophoping en vergroting van de organellen plaats.

milder klinisch beeld gezien zonder geaccelereerde fase, waardoor ze meestal overleven tot de volwassen leeftijd.<sup>6-8</sup>

#### Immuunsysteem

Het belangrijkste karakteristiek van CHS is een deficiënte immunofunctie.<sup>2</sup> De cytotoxische T-lymfocyten van CHS-patiënten hebben vaak slechts 1 of 2 perinucleair-gelegen vergrote granulae. De hierin opgeslagen lytische enzymen lijken niet gesecreteerd te kunnen worden.<sup>9</sup> Verder is de chemotaxis van monocyten en granulocyten vertraagd en is er sprake van neutropenie.<sup>3,10</sup> Ook in de neutrofielen zijn grote azurofiele granulae aanwezig.<sup>1,11</sup> De fagocytose van bacteriën door polymorf nucleaire leukocyten verloopt normaal, maar er vindt geen intracellulaire afbraak plaats, omdat de fagosomen niet goed kunnen fuseren met de lysosomen.<sup>3</sup> Ten slotte wordt bij CHS-patiënten een verstoorde presentatie van antigenen in de context van 'major histocompatibility complex' klasse II-moleculen gevonden.<sup>12</sup>

Vijfentachtig procent van de CHS-patiënten krijgt

in het eerste of tweede decade een lymfoproliferatief syndroom. Deze geaccelereerde fase heeft het beeld van een hemofagocytair lymfocytair syndroom en wordt gekenmerkt door een diffuse niet-maligne infiltratie door lymfocyten en macrofagen in onder andere de lever, milt, nieren, lymfeklieren, het beenmerg en het centrale zenuwstelsel.<sup>13</sup> Uiteindelijk zal het merendeel van hen komen te overlijden aan multiorgaanfalen.<sup>1,10,14</sup> De precieze oorzaak van de geaccelereerde fase is onduidelijk. Het zou een spontane reactie van het beenmerg op de niet-functionele cytotoxische T-lymfocyten kunnen zijn, of het gevolg van overstimulatie van het immuunsysteem door een persisterende virale infectie (in het bijzonder een infectie met epstein-barrvirus wordt genoemd als mogelijke oorzaak).<sup>2,15</sup>

#### Overige karakteristieken

Ook partieel oculocutane albinisme is kenmerkend voor patiënten met CHS. De mate van albinisme kan per patiënt verschillen, maar patiënten hebben minder pigment dan hun ouders. De pigmentbevat-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Onder een ogenschijnlijk simpele luchtweginfectie kan een zeldzame afweerstoornis schuilgaan.
2. Pathognomonisch voor chédiak-higashisyndroom (CHS) is het voorkomen van grote abnormale granulae in de leukocyten.
3. Terugkoppeling door het laboratorium naar de kliniek van ongebruikelijke bevindingen is zeer belangrijk.
4. De hematologische en immunologische problemen van CHS-patiënten kunnen worden behandeld met een allogene stamceltransplantatie. De pigmentatiestoornissen en de neurologische problemen worden niet beïnvloed door een allogene stamceltransplantatie.
5. Een vroege diagnose van CHS is belangrijk om allogene stamceltransplantatie aan te kunnen bieden.

tende melanosomen in melanocyten zijn abnormaal groot, perinucleair geclusterd en niet-functioneel. Hierdoor kan er geen overdracht van pigment aan keratinocyten en epitheelcellen plaatsvinden, waardoor het pigment niet uniform verdeeld wordt in de huid.<sup>2,3,5</sup>

Een ander kenmerk van CHS is een milde bloedingsneiging. CHS-patiënten hebben het beeld van een 'storage pool'-deficiëntie. Dit is het gevolg van afwijkende 'dense granules'/delta-granulae in de trombocyten, die hun inhoud minder snel kunnen secreteren.<sup>2,5</sup> Verder is er bij CHS-patiënten vaak sprake van progressieve perifere en craniale neuropathie, optredend vanaf de tweede decade. Dit komt mogelijk doordat de presynaptische secretie van neurotransmitters door neuronen is aangedaan.<sup>16</sup> Naarmate patiënten ouder worden, treden deze neurologische problemen meer op de voorgrond.<sup>2,10</sup>

### Behandeling

Zodra de diagnose 'CHS' wordt vermoed, is bescherming van de patiënt met profylactische antibiotica aangewezen.<sup>1</sup> Snelle diagnostiek en behandeling van infecties is belangrijk en berust op een agressieve behandeling met antibiotica. De lymfoproliferatie tijdens de geaccelereerde fase wordt behandeld met immuunsuppressie in de vorm van corticosteroiden en cytostatica, zoals vincristine en cyclofosfamide.<sup>10,17,18</sup> Sinds ongeveer 15 jaar worden de hematologische en immunologische problemen van CHS-patiënten behandeld door middel van

allogene stamceltransplantatie. De beste resultaten worden behaald wanneer wordt getransplanteerd voordat de geaccelereerde fase is opgetreden.<sup>1,18</sup> Uit een studie met 35 patiënten van Eapen et al. blijkt dat transplantatie van stamcellen van een HLA-compatibele donor een effectieve strategie voor de behandeling van CHS kan zijn.<sup>19</sup> Tevens blijkt uit deze studie dat een ongerelateerde donor een goed alternatief is voor patiënten zonder HLA-compatibele broers of zussen, mits er niet getransplanteerd wordt tijdens de geaccelereerde fase. De pigmentatiestoornissen en de neurologische problemen, die voornamelijk vanaf de tweede decade optreden, worden niet beïnvloed door een allogene stamceltransplantatie.

### Conclusie

CHS is een zeer zeldzame aandoening, waarbij het klinisch beeld niet altijd eenduidig is. In het geval van patiënten met een duidelijke klinische verdenking op CHS wordt laboratoriumonderzoek gericht gebruikt om de diagnose te bevestigen. De hier beschreven casus laat zien dat het laboratorium ook een grote bijdrage kan leveren aan het stellen van de diagnose in een eerder stadium. Bij het hier beschreven 14 maanden oude meisje werden de pathognomonische vergrote granulae in leukocyten herkend voordat er, op basis van de kliniek, een verdenking op CHS was. Doordat de diagnose tijdig werd gesteld, dat wil zeggen voordat er sprake was



van een geaccelereerde fase, was het zinvol de patiënte te behandelen met een allogene stamceltransplantatie.

### Dankwoord

De auteurs bedanken mw. Christianne C. IJspeerd voor haar hulp bij de laboratoriumdiagnostiek.

### Referenties

1. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:22-9.
2. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2002;2:469-77.
3. Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi Syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. *Pigment Cell Res* 2002;15:251-7.
4. Perou CM, Leslie JD, Green W, Li L, Ward DM, Kaplan J. The Beige/Chediak-Higashi syndrome gene encodes a widely expressed cytosolic protein. *J Biol Chem* 1997;272:29790-4.
5. Ward DM, Griffiths GM, Stinchcombe JC, Kaplan J. Analysis of the lysosomal storage disease Chediak-Higashi syndrome. *Traffic* 2000;1:816-22.
6. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet* 2002;108:16-22.
7. 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;127:2674-7.
8. Scherber E, Beutel K, Ganschow R, Schulz A, Janka G, Stadt U. Molecular analysis and clinical aspects of four patients with Chediak-Higashi syndrome (CHS). *Clin Genet* 2009;76:409-12.
9. Stinchcombe JC, Page LJ, Griffiths GM. Secretory lysosome biogenesis in cytotoxic T lymphocytes from normal and Chediak-Higashi syndrome patients. *Traffic* 2000;1:435-44.
10. Maari CH, Eichenfield LF. Congenital generalized hypomelanosis and immunodeficiency in a black child. *Pediatr Dermatol* 2007;24:182-5.
11. Kjeldsen L, Calafat J, Borregaard N. Giant granules of neutrophils in Chediak-Higashi syndrome are derived from azurophil granules but not from specific and gelatinase granules. *J Leukoc Biol* 1998;64:72-7.
12. Faigle W, Raposo G, Tenza D, Pinet V, Vogt AB, Kropshofer H, et al. Deficient peptide loading and MHC class II endosomal sorting in a human genetic immunodeficiency disease: the Chediak-Higashi syndrome. *J Cell Biol* 1998;141:1121-34.
13. Abrahams AC, Thunnissen PL, Pruijt JF, Boelens JJ.

*Diagnostiek en behandeling van hemofagocytair lymfohistiocytose. Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:305-13.

14. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.

15. 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.

16. Jacobi C, Koerner C, Fruehauf S, Rottenburger C, Storch-Hagenlocher B, Grau AJ. Presynaptic dopaminergic pathology in Chediak-Higashi syndrome with parkinsonian syndrome. *Neurology* 2005;64:1814-5.

17. Al-Dowaih A, Al-Shahrani D. What's your diagnosis? Chediak-Higashi syndrome (CHS). *Ann Saudi Med* 1999;19:141-3.

18. Kanjanapongkul S. Chediak-Higashi syndrome: report of a case with uncommon presentation and review literature. *J Med Assoc Thai* 2006;89:541-4.

19. Eapen M, Delaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:411-5.

Ontvangen 29 januari 2010, geaccepteerd 26 april 2010.

### Correspondentieadres

Dhr. dr. A. de Mare, klinisch chemicus i.o.

Mw. dr. J. Slomp, klinisch chemicus

Medisch Spectrum Twente

Afdeling Klinische Chemie

Postbus 50.000

7500 KA Enschede

Tel.: 053 487 34 00

E-mailadres: j.slomp@mst.nl

Mw. drs. A.B. Jonge Poerink-Stockschläder, kinderarts

Afdeling Kindergeneeskunde

Mw. dr. M.C.A. Bruin, kinderarts

Universitair Medisch Centrum Utrecht,

locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis

Afdeling Kinderhematologie en -oncologie

Postbus 85.090

3508 AB Utrecht

Correspondentie graag richten aan de tweede auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.