

Síndrome de Chediak-Higashi en fase acelerada

Reporte de un caso

Gallegos-Cisneros Edmundo*, Cardiel-Silva Maricela**, Peral-Ibarra Roma***, Tavares-Rodríguez Edgar Jesús****, Ávila-Chávez Abdon*****

Resumen

Introducción: El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es un padecimiento congénito raro. Se han reportado poco menos de 500 casos en los últimos 20 años en todo el mundo. Es una enfermedad que se transmite de manera autonómica recesiva; se manifiesta en la infancia temprana por albinismo oculocutáneo y pelo plateado, con infecciones bacterianas y virales por inmunodeficiencia, secundario a alteraciones estructurales y funcionales de los leucocitos; las particularidades estructurales pueden identificarse al microscopio en un frotis de sangre periférica. **Caso clínico:** Es un preescolar eutrófico de 4 años de edad que debuta con gran hepato-esplenomegalia y fiebre; en la exploración se observó la presencia de pelo plateado, los padres negaron infecciones recurrentes. Se realizaron los estudios pertinentes observándose pancitopenia, estudio de cabello con cúmulos melánicos pequeños y desordenados, grandes granulaciones intracelulares en polimorfonucleares y linfocitos; inmunofenotipo negativo para células malignas e incremento considerable en niveles de colesterol, triglicéridos, inmunoglobulinas IgG totales y transferrina con lo que se llega al diagnóstico de síndrome de Chediak Higashi. Se inició tratamiento con ciclosporina, inmunoglobulina G y prednisona, lamentablemente por su evolución tan avanzada cursa con estado de choque con muy malas esperanzas de vida. **LUX MÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 31, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2015, PP 61-70**

Abstract

Introduction: The Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare congenital condition; slightly less than 500 cases have been reported in the last 20 years all over the world. It is a disease that is transmitted from autonomic recessive manner; manifests itself in early childhood by albinism oculocutaneous and silver hair, with bacterial and viral infections by immunodeficiency, secondary to structural and functional alterations of leukocytes; the structural particularities can be identified under the microscope in a peripheral blood smear. **Clinical case:** it is a Eutrophic preschool for 4-year-old who made his debut with great hepato-splenomegaly and fever was observed in the clinical examination the presence of silver hair, parents do not refer to recurrent infections, the relevant studies are performed with pancytopenia, study of hair with melanistic small and clustered clusters, large intracellular granulations in polymorphonuclear and lymphocytes, negative immune to malignant cells, significant increase in levels of cholesterol, triglycerides, total IgG immunoglobulins and transferrin with what it comes to the diagnosis of Chediak Higashi syndrome began treatment with Cyclosporine, immunoglobulin G and prednisonone unfortunately by its evolution so advanced, courses with shock with extremely poor life expectancy. **LUX MÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 31, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2015, PP 61-70**

Palabras clave: Síndrome de Chediak-Higashi, inmunoglobulina intravenosa, neutrófilos, gránulos gigantes

Key words: Chediak-Higashi syndrome, intravenous immunoglobulin, neutrophils, giant granules.

* Médico Pediatra Adscrito al Hospital General de Zona Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes.

** Médico Hematólogo Adscrito al Hospital General de Zona Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes.

*** Médico Residente de Pediatría Hospital General de Zona Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes.

**** Médico Interno de Pregrado del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes.

***** Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 30 de septiembre de 2015

Fecha de aceptación: 30 de octubre 2015

Correspondencia: Dr Edmundo Gallegos Cisneros Servicio de Pediatría. Hospital General de Zona Número 1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida José María Chávez 1202, Colonia Lindavista. Código Postal 20270 Aguascalientes, Aguascalientes, México. Teléfono: +01 (449) 915 9050. Correo electrónico ejtr_2206@live.com

Introducción

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es una deficiencia inmune de carácter autosómico recesivo, que se origina por mutaciones del gen 1q42 que codifica la proteína lisosome trafficking regulator (LYST); esta proteína se encarga de la regulación del transporte lisosomal y la función del citoesqueleto¹⁻⁴. Este defecto impide la formación normal de los fagolisosomas y de los melanosomas, vesículas primordiales en el proceso de fagocitosis,⁵ lo que afecta la función de varios sistemas orgánicos, especialmente la función de los leucocitos.

Si bien en 1943 y en 1948 aparecen las primeras descripciones clínicas, corresponde a Chediak (1952) y a Higashi (1954) hacer la descripción con la que hasta ahora se le distingue: albinismo oculocutáneo, infecciones recurrentes por alteraciones lisosómicas y citoesqueléticas, principalmente en las siguientes células: neutrófilos, monocitos, hepatocitos, células de los túbulos renales.⁵

Las características clínicas que distinguen a estos pacientes son hipopigmentación de la piel, ojos y pelo que adquiere un color plateado; las infecciones en ellos son frecuentes especialmente por *S. aureus*, estreptococos, *aspergillus* y *cándida*. En el frotis de sangre periférica se observan células sanguíneas anormales: neutrófilos con gránulos gigantes basófilos, linfocitos vacuolados con gránulos eosinofílicos y plaquetas con gránulos gigantes. Puede encontrarse hepato-esplenomegalia, equimosis de fácil aparición en la piel y neuropatía periférica. El examen microscópico del cabello permite apreciar acúmulo anormal de melanina.^{3,5} En la actualidad, se acepta la existencia de tres presentaciones clínicas.

La forma más frecuente y grave es la denominada infantil, que supone aproximadamente un 85% de los casos y que cursa con un espectro clásico de síntomas y signos oculocutáneos, cuadros infecciosos y diátesis hemorrágica. En su evolución natural, se han descrito dos fases: una de buena tolerancia y otra fase acelerada (SCHA) que se caracteriza por fotofobia, nistagmos, esplenomegalia, adenopatías por infiltración linfocítica en diversos órganos y estados depresivos. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) muestran cambios atróficos del cerebro.

En el electroencefalograma (EEG) se han reportado en algunos casos anomalías paroxísticas. La electromiografía (EMG) muestra en ciertos pacientes retardo en la conducción nerviosa.^{6,7} se ha asociado con infecciones por virus de Epstein bar en el 70% de los casos. Se ha descrito una forma adolescente que cursa con hipopigmentación, infecciones recurrentes, pero no graves, y un discreto retraso en el desarrollo. Estos pacientes no presentan fase SCHA. Finalmente, la forma adulta cursa con sintomatología neurológica de gravedad variable como ataxia, convulsiones y, excepcionalmente, con datos de infección.

Los hallazgos de inmunodeficiencias descritos hasta la actualidad son: anomalías en los lisosomas con incapacidad para liberar su contenido durante la fagocitosis. Defecto en la función bactericida intracelular por disfunción de las células killer (NK) ^{6,7}. El examen microscópico del cabello permite observar un acúmulo anormal de mielina ⁸⁻⁹.

En cuanto a la fisiopatogenia se ha documentado la presencia de un defecto en las proteínas de transporte intracelular. La enfermedad se debe a una deficiencia de LYST localizado en el gen 1q42-43 que codifica una proteína de unos 3801 aminoácidos ¹⁰. Esta proteína es muy importante para la regulación del transporte lisosomal y la función del citoesqueleto ¹¹, expresada en el citoplasma de las células de diversos tejidos produce anomalías en el tránsito de proteínas en los organelos, alterando la síntesis, mantenimiento y almacenamiento de los gránulos secretorios de varios tipos de células ¹². Este defecto impide la formación normal de los fagolisosomas y de los melanosomas, vesículas que intervienen en el proceso de fagocitosis ¹².

Los lisosomas de los leucocitos y fibroblastos, las plaquetas, gránulos azúrofilos en los neutrófilos, melanosomas y melocitos, células foliculares tiroideas y tubulares renales presentan alteraciones morfológicas^{12,13}, lo que indica un camino común en la síntesis de los organelos responsables de los depósitos, característica principal del SCH que dificultan la función de éstos¹⁴.

Otros autores señalan que en la fase acelerada de la enfermedad hay un defecto de la vía CTLA-415, además de la activación de linfocitos T CD28 unidos a B7.1 (CD80) y B 7.2 (CD86) de células presentadoras del antígeno CTLA-4 o CD152 que se unen a los B7.1 Y B7.2. A diferencia de los CD28, estas moléculas envían señales para la inhibición de los linfocitos T para que no se expresen en la superficie celular, éstos, al no ser regulados, evolucionan a un síndrome linfoproliferativo con leucopenia y trombocitopenia¹⁶.

Presentación del caso clínico

Una preescolar eutrófica de 4 años de edad, fue remitida al servicio de urgencias pediátricas del Hospital General de Zona #1 de Aguascalientes, nacida en Tepetate, municipio de Loreto Zacatecas. El motivo de consulta fue fiebre, pancitopenia y hepato-esplenomegalia. Es producto del primer embarazo de madre de 27 años, la cual debido a que padece artritis reumatoide es tratada con metotrexate, prednisona y ciclosporina, fármacos que ingirió dentro del primer trimestre del embarazo. No hay historia de consanguinidad.

Inicia con su padecimiento 30 días previos a su ingreso cuando le establecen el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo e iniciaron tratamiento con prednisona;

en estudio por hematología pediátrica se transfundió en tres ocasiones concentrados plaquetarios, sin resultados satisfactorio por lo que se realiza aspirado de médula ósea e inmunofenotipo, el cual descarta proceso linfoproliferativo. En frotis de sangre periférica no se encontraron datos de malignidad. Ingresó y egresó en cuatro ocasiones para transfusión de plaquetas, y se da de alta del servicio de hematología descartado el síndrome linfoproliferativo.

Posteriormente ingresa al servicio de pediatría para su estudio donde encuentran a una paciente en regulares condiciones generales, piel grisácea en cara, cuero cabelludo, tronco y extremidades; en el fondo de ojo se observa palidez de retina acompañada de fotofobia, iris de aspecto normal. Al evaluar el cabello, éste presentó textura delgada y frágil, con brillo metálico (figura 1A, 1B). La cavidad oral se encontró normal, a la palpación abdominal se encontró borde hepático a seis cm por debajo del reborde costal y el bazo a la altura de la cresta iliaca anterosuperior y en la extremidades inferiores se encontró edema bimaleolar. La tomografía axial computada (TAC) reportó gran hepato esplenomegalia, así como crecimiento ganglionar peripancreático (figura 1B).

La radiografía de tórax no muestra datos de infiltrados pulmonares. El frotis sanguíneo mostró neutrófilos con gránulos gigantes, vacuolas intracitoplasmáticas en linfocitos y gránulos eosinófilos. En médula ósea se observaron linfocitos con múltiples vacuolas, niveles anormalmente bajos de plaquetas, anemia normocítica hipocrómica, signos hematológicos característicos del síndrome (figura 2). En el examen microscópico de cabello mostro pequeño cúmulos desordenados, regulares de melanina dispuesta de manera anormal (figura 3).

Se inició tratamiento con prednisona intravenosa (1mg/kg/día), gammaglobulina (1mg/kg/día), ciclosporina (5mg/kg/día) y cefotaxima (50mg/kg/día). Se refiere a tercer nivel de atención para tratamiento especializado. El día 27 de julio el paciente cae en estado de choque séptico, con deterioro generalizado.

Discusión

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por fiebre mayor a 38.3 grados centígrados, esplenomegalia mínimo de 3cm, hemoglobina menor a 9 gr/dL, trombocitopenia menor a 100,000 plaquetas/mm³, leucopenia/neutropenia menor a 1000 células/mm³, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en médula ósea sin evidencia de hipoplasia o neoplasia maligna¹⁷⁻¹⁹. En algunas patologías que integran este conjunto sindromático se agregan datos cardinales y altamente diferenciables como el cabello plateado,

los datos histopatológicos de cabello o los hallazgos del frotis sanguíneo.

Las diferentes etiologías ligadas al síndrome hemofagocítico están ligadas entre sí por tener una base fisiopatológica similar, el diagnóstico diferencial se logra en función de datos clínicos histopatológicos y de biología molecular, las principales entidades se enlistan en la tabla 2.

Ciertamente el estudio molecular es el estándar de oro en este síndrome, sin embargo los parámetros clínicos y bioquímicos son el otro pilar importante para la correcta discriminación entre las mismas.

Ante un paciente con datos clínicos sugestivo de este síndrome es importante poder realizar el abordaje teniendo como diagnósticos diferenciales las patologías integrantes del síndrome hemofagocítico que se resumen en la tabla 3²⁰⁻²².

En el abordaje inicial de nuestro paciente se encontraba en la edad con la cual se debutan los síntomas y signos de la fase acelerada; la fiebre, el ataque al estado general y la hepatoesplenomegalia fueron los principales síntomas de consulta, además

mostró todos los signos bioquímicos, en contraste con el síndrome de Griselli tipo 2 (SG2) se encontraron granulaciones anormales las cuales no son parte de la clínica de SG2, comparando el caso con una linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL3), en nuestro caso encontramos hipopigmentación del cabello así como color gris plateado, granulaciones anómalas en sangre y en médula ósea lo cual no se encuentran en este síndrome.

Conclusiones

Las consideraciones terapéuticas actuales no ofrecen una gran esperanza de vida, hablamos de sesiones agresivas de quimioterapia que paradójicamente comprometerían aún más la respuesta inmunológica, seguido de trasplantes de médula ósea que ayudarían en fase acelerada, sin embargo aun así la esperanza de vida es muy poca, se ha considerado la esplenectomía en casos de sangrados masivos, lamentablemente la evaluación costo beneficio no ha mostrado grandes aportes hacia la evolución del paciente²²⁻²⁴. El uso de antimicrobianos a grandes dosis comprometen aún más la función hepática y precisamente estas alteraciones aunadas a la inmunosupresión, llevan a los pacientes a desarrollar falla orgánica múltiple y morir. Actualmente la sobrevivencia de los enfermos con este síndrome sigue siendo mínima; sin embargo el diagnóstico temprano puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Chediak, M.: "Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial ». Rev. Hemat. 7: 362-367, 1952. PubMed ID: 13004553 3.
2. De Beer, H. A.; Anderson, R.; Findlay, G. H.: "Chediak-Higashi syndrome in a 'black' child: clinical features, immunological studies, and optics of the hair and skin". S. Afr. Med. J. 60: 108-112, 1981. PubMed ID: 7256443
3. Donohue, W. L.; Bain, H. W.: "Chediak-Higashi syndrome, a lethal familial disease with anomalous inclusions in the leukocytes and constitutional stigmata: report of a case with necropsy". Pediatrics 20: 416-430, 1957. PubMed ID: 13465231
4. Dufourcq-Lagelouse, R.; Lambert, N.; Duval, M.; Viot, G.; Vilmer, E.; Fischer, A.; Prieur, M.; de Saint Basile, G.: « Chediak-Higashi syndrome associated with maternal uniparental isodisomy of chromosome 1 ». Europ. J. Hum. Genet. 7: 633-637, 1999. PubMed ID: 10482950
5. Abo, T.; Roder, J. C.; Abo, W.; Cooper, M. D.; Balch, C. M.: "Natural killer (HNK-1+) cells in Chediak-Higashi patients are present in normal numbers but are abnormal in function and morphology". J. Clin. Invest. 70: 193-197, 1982. PubMed ID: 7085883
6. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlach P, Vilmer E, et al.. "Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogeneic bonemarrow transplantation: report of 10 cases". Blood 1995; 85: 3.328-3.333. 34. Misra, V. P.; King, R. H. M.; Harding, A. E.; Muddle, J. R.; Thomas, P. K.: "Peripheral neuropathy in the Chediak-Higashi syndrome". Acta Neuropath. 81: 354-358, 1991. PubMed ID: 2058369
7. Uyama, E.; Hirano, T.; Ito, K.; Nakashima, H.; Sugimoto, M.; Naito, M.; Uchino, M.; Ando, M.: "Adult Chediak-Higashi syndrome presenting as parkinsonism and dementia". Acta Neurol. Scand. 89: 175-183, 1994. PubMed ID: 8030398

8. Luis Montiel López, Juan Gabriel Posadas Calleja, Guillermo Domínguez Cherit "Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitosis hemofagocítica) Artículo de revisión" *MedIntMex* 2005;21:75-81
9. Norberto Sotelo-Cruz, Gilberto Covarrubias-Espinoza, Rebeca Gómez-Rivera, María José García "Chediak-Higashi syndrome in an infant. A case in accelerated phase" *Revista Mexicana de Pediatría* 2007; 74(3):113-118.
10. Ayas M, Al-Ghoniaim A. In patients with Chediak-Higashi syndrome undergoing allogeneic SCT, does adding etoposide to the conditioning regimen prove the outcome? *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:603.
11. Diagnóstico y tratamiento Síndrome de Chediak-Higashi, Chediak-Higashi síndrome Francisco Jose Ortunoa, Jose Luis Fusterb y Andres Jereza / *MedClin (Barc).* 2010;135 (11):512-518.
12. Aspectos psiconeuroinmunológicos del Síndrome de Chediak-Higashi: artículo de revisión Teraiza E. Mesa Rodríguez, Alcmeon, *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 2008;14(4):66-82.
13. Síndrome de Chediak Higashi. Reporte de un Caso Roba Izzeddin, Maria Julia Salas, Armida Acuña, Rula Izzeddin 1Departamento Proctodoncia y Oclusión, Facultad de Odontología. Escuela de Medicina. Escuela de Bionálisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo Vol. IX No. 1, Enero - Junio 2008
14. Los trastornos de la secreción lisosomal en la sinapsis inmune y otros tejidos I. Jiménez García, A. Galera Minarroa, E. Llinares Riestraa, M. Bermúdez Cortésa, S. Alfayate Miguélez y J.L. Fuster Solera *AnPediatri (Barc).* 2012;76(2):92-97
15. Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacino JS. Lysosome related organelles. *FASEB J.* 2000;14:1265-78. 2. Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, Gunay-Aygun M, Gahl WA. Disorders of Lysosome-related Organelle Biogenesis: Clinical and Molecular Genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:359-386.
16. Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-Related Organelles: Driving post-Golgi compartment specialization. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19:394-401. 4. ZurStadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheimer R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat.* 2006;27:62-68.
17. Stinchcombe JC, Majorovits E, Bossi G, Fuller S, Griffiths GM. Centrosome polarization delivers secretory granules to the immunological synapse. *Nature.* 2006;443:462.
18. Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nat Rev Immunol.* 2003;3: 370.
19. Fischer A, Latour S, De Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:348
20. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004;124.
21. Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM. Linking albinism and immunity: the secrets of secretory lysosomes. *Science.* 2004;305:55
22. Kaplan J, De Domenico I, McVey Ward D. Chediak Higashi Syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:22
23. Holt OJ, Gallo F, Griffiths GM. Regulating secretory lysosomes. *J Biochem.* 2006;140
24. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000;25:173.

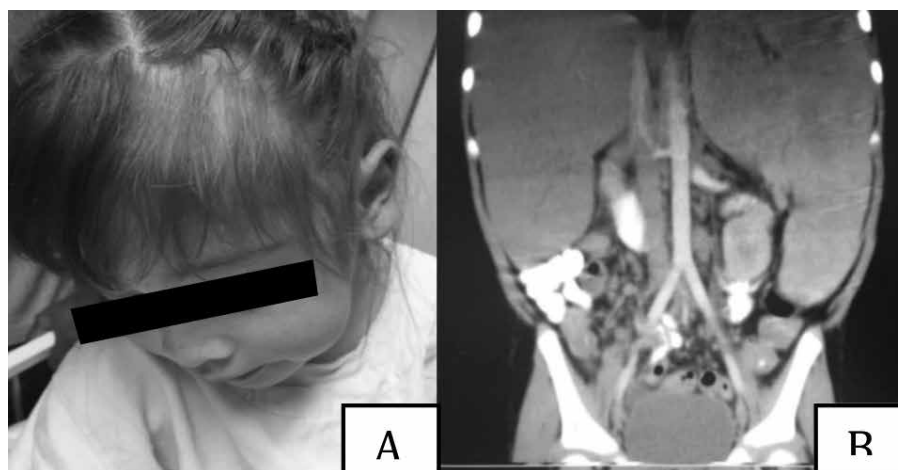


Fig. 1 A.- Preescolar eutrófico con brillo metálico en el cabello. Fig. 1B Corte Coronal de Tomografía axial simple con gran hepatoesplenomegalia.

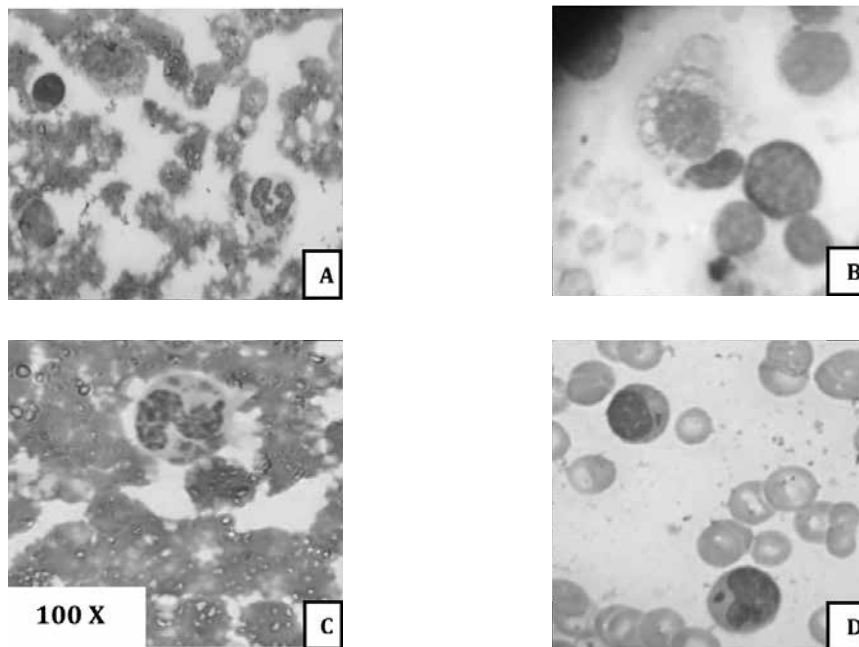


Fig. 2.-A) linfocito con gran acúmulo de gránulos y neutrófilo con gránulos gigantes intracitoplásmicos B) aspirado de médula con múltiples vacuolas intracitoplásmicas en linfocitos, C) neutrófilo con gránulos gigantes intracitoplásmicos, D) linfocitos de sangre periférica con gránulo único.

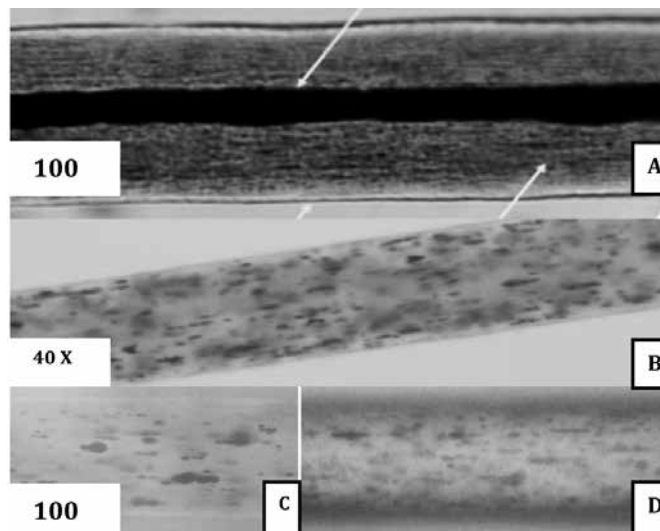


Fig. 3 A Se observa imagen microscópica de un cabello normal, B) Imagen del cabello de la paciente a 40X que muestra gránulos pequeños y desordenados de pigmento melánico, C, D) Imagen que visualiza a detalle los cúmulos de pigmento melánico.

Tabla I

RESULTADOS DE LABORATORIO

HEMATOLOGIA/COAGULACION							
	01/06/2015	07/07/15	10/07/15	20/07/15	21/07/15	23/07/15	24/07/15
Hemoglobina (gr/dl)	7.6	8.4	8.1	9.7	9.2	6.9	9.1
Leucocitos (mm3)	4870	4000	2950	4800	4600	2840	3690
Neutrófilos (%)	2.7	2.4	8.3	8.5	5.3	9.6	7.5
Linfocitos (%)	82.7	86	77.5	84	89	82.6	81
Hematocrito (%)	25.7	26	25.4	29.9	27.7	22.1	30
Hierro Sérico							446
VSG (mm/hr)	30.0						54
Plaquetas(cel/mm3)	20000	22000		18000	20000	28000	30000
TP (segundos)				14			11
TTPA (segundos)				45			30
Reticulocitos (%)						0.9	
QUIMICA SANGUINEA							
Glucosa (mg/dl)	68			64		65	79
Urea (mg/dl)				53		29	
Creatinina (mg/dl)	0.4			0.7		0.6	0.3
Amonio (mg/dl)						66	
Bilirrubina D(mg/dl)				1.5			1.5
Bilirrubina I (mg/dl)				1.0			1.0
Bilirrubina T(mg/dl)				2.5			2.5
TGO (U/L)		148		474			269
TGP (U/L)		74		190			110
LDH (U/L)		2146		1771			1100
Albumina Gr/l		2.4					2.8
Ácido úrico (mg/dl)						4.8	2.0
F. Alcalina (U/L)		919					390
Fibrinógeno(mg/dl)						188	
Ferritina (mg/dl)							1900
Triglicéridos(mg/dl)						249	260
Na K Cl Ca (mmol/l)		136/3.6/101/7.8	139/4.3/109/8.	Na 135			139/4.0/100/7.9
INMUNOLOGIA							
PCR (mg/dl)	19.7						16.9
HIV/vdrl						Neg /Neg	
CMV IgG/IgM (U/L)		20.0 (+)/0.4(-)					
Rubeola IgG/IgM (U/L)						(+)89/ (-)0.7	
ToxoplasmaIgG/IgM (U/L)						(-)0.9/(-) 0.3	
HS1 IgG/IgM (U/L)						(-)0.6/(-) 0.4	
VEBAR IgG /IgM (U/L)		1100/0.2					
Ac ANA IFI				+1:80 nucleolar			
Ac anti CCP (U/L)						0.0	

IgG, IgM IgE IgA (mg/dl)							(+)2570/ (-)852/ 69/303
Hep A IgM							Neg
Ag Hep B							Neg
Ac anti Hec							Neg
OTROS							
CPS							Neg
Inmunofenotipo:							Sin malignidad
Hemocultivo	Negativo						
Urocultivo		80,000 EA					
ORINA							
Leucocitos (LCSF)							35-45
Cilindros Granulosos (CCSF)							De 3 a 5

Tabla 2

Principales enfermedades que integran el síndrome hemofagocítico ²⁰.

Función defectuosa	Enfermedad	Gen	Proteína
Activación celular S.	Linfoproliferativo ligado a X	SH2D1A	SAP
Exocitosis de granulos líticos (?)	S. Chédiak-Higashi	LYST	Lyst
Polarización de gránulos líticos a la sinapsis inmune	S. Hermansky-Pudlak tipo 2	AP381	AP3B1
Anclaje de gránulos líticos a la membrana plasmática	S. Griscelli tipo 2	Rab27a	Rab27a
Destrucción célula diana	FHL-2	PRF	Perforina
Fusión de gránulos líticos a la membrana plasmática	FHL-3	UNC13D	Munc 13-4
Fusión de gránulos líticos a la membrana plasmática (?)	FHL-4	STX-11	Sintaxina-11
Fusión de gránulos líticos a la membrana plasmática (?)	FHL-5	STXBP2	Munc 18-2

FHL-2 : Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 2; *FHL-5*: Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 5; *FHL-4*: Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 4; *FHL-3*: Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 3.

(?) Mecanismo no aclarado 10, 16-18

Tabla 3

Principales elementos clínicos y para clínicos en los pacientes para realizar el diagnóstico ²⁴.

	Paciente 1 CHS	Paciente 2 GS-2	Paciente 3 GS-2	Paciente 4 FHL-3	Paciente 5 FHL-3
Edad	4 años	17 meses	10 años	2 meses	6 meses
Síntomas					
Fiebre	+	+	-	+	+
Mal estado general	+	+	-	+	+
Adenopatías	+	+	-	+	-
Hepatoesplenomegalia	+	+	-	+	+
Diátesis hemorrágica	+	-	-	-	-
Fenotipo					
Hipopigmentación piel	+	+	+	-	-
Cabello gris plateado	+	+	+	-	-
Datos analíticos					
Pancitopenia	+	+	-	+	-
Hipertrigliceridemia	+	+	-	+	-
Hiperferritinemia	+	+	-	+	-
Frotis sangre perif					
Granulación anómala	+	-	-	-	-
Médula ósea					
Hemofagocitosis	-	+	-	+	-
Granulación anómala	+	-	-	-	-
Genética					
Gen mutado	<i>LYST</i>	<i>Rab27A</i>	<i>Rab27A</i>	<i>UNC13D</i>	<i>UNC13D</i>
Locus	<i>1q42.1-42.2</i>	<i>15q15-21.1</i>	<i>15q15-21.1</i>	<i>17q25.1</i>	<i>17q25.1</i>
Síndrome	<i>Chédiak-Higashi</i>	<i>Griscelli tipo 2</i>	<i>Griscelli tipo 2</i>	<i>FHL-3</i>	<i>FHL-3</i>

CHS: síndrome de Chédiak-Higashi; FHL-3: linfocitosis hemofagocítica familiar tipo 3; GS-2: síndrome de Griscelli tipo 2.