

Simona Perčič¹, Alojz Ihan²

Chédiak-Higashijev sindrom

Chédiak-Higashi Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Chédiak-Higashijev sindrom, klinični opis, diagnoza, genetsko svetovanje, zdravljenje

Za Chédiak-Higashijev sindrom je značilna različna stopnja očesno-kožnega albinizma, ponavljajoče se okužbe, pogoste krvavitve in različni nevrološki izpadi. Je redka avtosomno recisivno dedovana bolezen. Zdravljenje temelji na presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki popravi imunološke in hematološke okvare, vendar očesno-kožna in nevrološka simptomatika vztrajata. Nezdravljeni bolniki umrejo zaradi hudih bakterijskih okužb ali razvijejo tako imenovano pospešeno fazo limfoproliferativnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: Chédiak-Higashi syndrome, clinical description, diagnosis, genetic counseling, treatment

Chédiak-Higashi syndrome is characterized by varying degrees of oculocutaneous albinism, recurrent infections, bleeding disorders and variable neurological involvement. It is a rare autosomal recessive disorder. The treatment consists of bone marrow transplantation, which corrects the immunologic and hematologic defects. Nevertheless, oculocutaneous and neurological changes persist. Untreated patients die as the result of bacterial infections or develop »accelerated phase« lymphoproliferation.

¹ Simona Perčič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; simona.percic@gmail.com

² Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Chédiak-Higashijev sindrom (CHS) (v podatkovni zbirki bolezni Online Mendelian Inheritance in Man kot OMIM#214500) je prvič opisal Beguez-Cesar leta 1943 pri treh sorodnih otrocih, ki so imeli enako klinično sliko nevtropenije in nenormalna zrnca v levkocitih (1). Steinbrick je poročal o še enem primeru leta 1948 (2). Kubanski hematolog Chédiak je poročal o podobnem primeru leta 1952. Leta 1954 je japonski pediater Higashi poročal o vrsti primerov bolnikov, pri katerih je našel pomanjkanje mieloperoksidaze v zrnih nevtrofilcev (3, 4).

CHS je redka avtosomno-recesivna bolezen, za katero so značilni očesno-kožni albinizem, ponavljajoče se bakterijske okužbe zaradi okvare aktivnosti naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK), T-celične citotoksičnosti, kemotakse in ubijanja bakterij z granulociti in monociti, napredujoče nevrološke okvare in prisotnost velikih, lizosomom podobnih organelov v večini celic, ki vsebujejo zrnca in pogoste krvavitve (5–8). Nenormalna zrnca so navadno vidna v krvnih levkocitih in v levkocitih kostnega mozga, še posebno pa v granulocitih in v melanocitih (9, 10). Druge klinične značilnosti za CHS so srebrni lasje, preobčutljivost na svetlobo, horizontalni in rotatorni nistagmus ter hepatosplenomegalija.

Približno 85 % bolnikov razvije tako imenovano »pospešeno fazo«, v kateri pride do limfoproliferativne infiltracije predvsem kostnega mozga in retikuloendotelijskega sistema, lahko pa tudi do skoraj vseh organov in organskih sistemov (11). Za to fazo so značilne visoka vročina, zlatenica, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, pancitopenija in krvavitve (12). Temelj za diagnozo je pojav nenormalnih orjaških zrn v nevtrofilcih, ki so peroksidaza pozitivni (9, 10). Bolezen je povzročena z mutacijo v genu *CHS1/LYST*, ki se nahaja na kromosomu 1, posledica česar je motena morfologija in delovanje lizosoma (8, 11, 13–15). Natančen pomen proteina CHS1 je nepoznan, vendar ga zadnje raziskave bolje opredeljujejo. Imel naj bi vlogo pri uravnavanju prometa vezikul in lizosomalni velikosti (8, 16, 17). Milejši fenotip bolezni se pojavi pri bolnikih, ki nosijo samo eno točkovno

mutacijo, kar povzroči delno aktivnost CHS1. Bolniki s hujšo fenotipsko obliko CHS imajo navadno bolj okvarjen ali odsoten gen *CHS1*. Večja kot je okvara lizosoma, hujše so okužbe pri bolnikih (8, 11, 14). Tako imenovana »pospešena faza« je najhujša klinična oblika bolezni in ogroža življenje zaradi visoke stopnje okužb in krvavitve (11, 12, 18). Zdravljenje s kortikosteroidi in etopozidom je pokazalo rezultate prehodne remisije, vendar so ponovitve pogoste in zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC) je edino končno zdravljenje (12, 18). Uspeh zdravljenja s presaditvijo KMC je odvisen od statusa bolezni pred presaditvijo. Zdravljenje je uspešno, če bolnik pred presaditvijo še ni bil v »pospešeni fazi« bolezni (18). Očesno-kožna in nevrološka simptomatika vztrajata kljub presaditvi (14).

KLINIČNA SLIKA

Naravni potek bolezni

Delni očesno-kožni albinizem

Pomanjkanje pigmenta je spremenljivo in lahko vključuje lase, kožo in oči. Pri klasičnih oblikah CHS so lasje srebrenkasti. Pomanjkanje pigmenta v koži ni jasno vidno, razen v primerjavi s temnejšo pigmentacijo članov družine. Pomanjkanje pigmenta v šarenici je združeno s pomanjkanjem pigmenta v mrežnici in nistagmusom. Vid niha od normalnega do delno okvarjenega. Pigmentni skupki v lasih so navadno vidni pod svetlobnim mikroskopom (5, 8, 19, 20).

Imunska pomanjkljivost

Pogoste okužbe navadno nastopijo že v otroštvu in so hude. Najpogostejše so bakterijske okužbe, pogosti povzročitelji so stafilokoki in streptokoki. Prav tako se pojavijo virusne in glivične okužbe. Najpogostejše so okužbe kože in dihalnih poti. Novejši podatki govorijo o periodontitisu kot posledici imunske pomanjkljivosti. Bolniki z neznačilnim CHS so lahko brez anamneze hudih okužb (5–7, 20–27).

Nagnjenost h krvavitvam

Klinične oblike so navadno mile in se kažejo kot krvavitve iz nosu, sluznične krvavitve

in nagnjenost k podplutbam. Krvavitve pri CHS so lahko nepomembne in ne potrebujejo zdravniških posegov. Težave s krvavitvami naj ne bi povzročale bolnikov zaskrbljenosti (5, 8, 20, 28).

Pospešena faza Chédiak-Higashijevega sindroma

Pojavi se pri 85 % bolnikov s CHS in to v katerem koli starostnem obdobju. Klinično se pojavijo vročina, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, slabokrvnost, nevtropenija in včasih trombocitopenija. Prizadeti so lahko vsi organi ali organski sistemi. Sprva so raziskovalci mislili, da gre za maligno obolenje, podobno limfomu, danes pa je znano, da gre za hemofagocitno limfohistiocitozo, ki se kaže z večorgansko prizadetostjo. Pospešena faza in njeni zapleti so najpogostejši vzrok smrti pri CHS. Kako ta faza nastane, ostaja neznano. Okužba z virusom Epstein-Barr je ena izmed možnosti, ki naj bi povzročila pospešeno fazo, vendar pravih dokazov še ni. Prav tako naj bi pospešeno fazo povzročila odsotnost celic NK (11, 12, 18).

Nevrološka obolenja

Kljub uspešnemu izidu imunološke in hematološke simptomatike pri presaditvi KMC pa se pri CHS pojavijo nevrološka obolenja, ki so napredujoče narave in se ne popravijo kljub presaditvi KMC. Nevrološka obolenja so podobna pri vseh oblikah CHS, tudi pri neznanih. Značilni so tremor, nizka spoznavna sposobnost, motnje ravnotežja, ataksija, odsotnost tetivnih refleksov ter motorične in senzorične nevropatije (5, 7, 8, 14, 29, 30). Tardieu s sodelavci je leta 2005 objavil raziskavo, v kateri so pri 11 bolnikih s CHS, ki so jim uspešno presadili KMC pred 20 leti, primerjali nevrološka obolenja s tistimi bolniki s CHS, ki jim KMC niso presadili. Ugotovili so, da so nevrološka obolenja napredujoče narave pri obeh skupinah in se med seboj ne razlikujejo. Avtorji se strinjajo, da nevrološke okvare izhajajo iz dolgo trajajoče, napredujoče bolezni in ne iz nevrotoksičnega učinka presaditve KMC ali pospešene faze. Ta dva dejavnika nista verjetna, ker kljub nevrološkim okvaram ni znakov sistemskega izražanja hemofagocitnega sindroma ali toksičnosti

zaradi presaditve KMC ali pridruženih nenormalnosti v možgansko-hrbtenjačni tekočini, ki bi kazala na tak vzrok. Nevrološke okvare tako najverjetneje nastanejo zaradi nenehne dolga trajajočega napredovanja lizosomske okvare v nevronih in celicah glje. Natančni mehanizmi pa ostajajo nepoznani (31, 32).

Neznačilni fenotipi

Določen, še neznan delež bolnikov s CHS ima neznačilno ali blago fenotipsko obliko, ki pogosto ostaja neopažena. Lastnosti neznačilne oblike so naslednje (8, 11, 14):

- odsotnost očesno-kožnega albinizma,
- neznačilne okužbe ali hude okužbe v otroštvu, ki izvenijo do odraslosti,
- zmanjšano število trombocitov z blagimi krvavitvami in
- napredujoče nevrološke motnje, ki so opisane zgoraj.

Povezava genotip-fenotip

Klinični fenotipi CHS so povezani z molekularnim genotipom. Različni klinični fenotipi CHS korelirajo z molekularnimi genotipi; mutacije z izgubo delovanja (angl. *loss of function*) proteina, ki ga kodira *LYST*, so združene s hudo obliko CHS, ki se pojavi zelo zgodaj v življenju, z značilnimi smrtnimi okužbami in hemofagocitno limfohistiocitozo, medtem ko so mutacije gena *LYST* z izgubo smisla proteina (angl. *missense*) blažje, CHS se pojavi kasneje v življenju s počasi napredujočimi nevrološkimi okvarami ali z začetkom v puberteti z okužbami, vendar brez hemofagocitne limfohistiocitoze (11, 14, 33). Natančne raziskave fibroblastov in melanocitov pri bolnikih s CHS z različnimi kliničnimi fenotipi so pokazale paleto povečanja znotrajceličnih zrnec pri različnih celičnih tipih CHS (14).

Razširjenost

Od leta 1989 do leta 1999 je bilo v literaturi objavljenih nekaj več kot 200 primerov bolnikov. Natančno razširjenost je težko oceniti, saj so lahko posamezni primeri opisani večkrat, po drugi strani pa tisti bolniki z milo obliko bolezni niso vsi prepoznani in predstavljeni v literaturi (5).

DIAGNOZA

Klinična diagnoza

Na diagnozo CHS pomislimo pri bolnikih z enim izmed naslednjih znakov (5–10, 14, 19–27, 29, 30, 34, 35):

- Delni očesno-kožni albinizem: pomanjkanje pigmenta v koži in laseh, ki se lahko ugotovi ob rojstvu pri rutinskem pregledu. Za prepoznavo in diagnozo zmanjšanja pigmenta v šarenici, ki se kaže kot šarenična transiluminacija, je potreben celostni oftalmološki pregled. Pridružena sta lahko tudi sočasen nistagmus in zmanjšana pigmentacija mrežnice.
- Orjaški vključki v levkocitih: prisotnost orjaških vključkov v polimorfonuklearnih nevtrofilcih in manjkrat v limfocitih je najzanesljivejši diagnostični klinični kriterij za CHS, vendar se ga lahko spregleda pri rutinskem pregledu krvne slike. Pomembno je, da je odvzet in pregledan vzorec krvi iz periferije.
- Imunska pomanjkljivost: pozorni smo na anamnezo okužb, še posebno bakterijskih okužb kože in dihal.
- Milejša oblika pogostih krvavitev.
- Nevrološki izpadi: nevrološki izpadi so spremenljivi, vključujejo pa upad spoznavnih sposobnosti, periferno nevropatijo, ataksijo in parkinsonizem. Simptomi se lahko pojavijo kadar koli od otroštva do zgodnje odraslosti.

Ker je za diagnozo CHS najzanesljivejši dokaz orjaških vključkov v levkocitih, naj bi kombinacija katerega koli zgornjega pojava vodila k dokazovanju orjaških vključkov v periferni krvi.

Testiranje

Na peroksidazo pozitivne orjaške vključke vidimo pri bolnikih s CHS v levkocitih, megakariocitih in drugih prekursorjskih celicah v kostnem mozgu. Prisotnost orjaških vključkov v levkocitih v periferni krvi je trenutno edini verodostojen histološki test za potrditev diagnoze CHS (9, 10).

Diagnozo CHS podpirajo tudi (5–10, 19):

- Celice NK so večinoma v normalnem številu, vendar z manjšo aktivnostjo.

- Nevtropenija in okvarjeno nevtrofilno delovanje (posebno kemotaksa in znotraj-celično bakterično delovanje). Imunoglobulini, komplement, tvorba protiteles in pozna preobčutljivost niso spremenjeni.
- Mikroskopiranje las pod svetlobnim mikroskopom kaže skupke pigmenta (analiza las je neinvazivna in hitra; če vzorec krvi kaže orjaška zrnca, naj bi bila narejena analiza las).
- Motnje trombocitov: nizko število ali odsotnost, nepravilna morfologija, trombociti, ki vsebujejo kalcij, adenosin-5'-difosfat (angl. *adenosine-5'-diphosphate*, ADP), adenosin-5'-trifosfat (angl. *adenosine-5'-triphosphate*, ATP) in serotonin, so pomembni pri sekundarnem valu trombocitne agregacije.

Potek preiskav

Če so prisotni klinični kriteriji, ki kažejo na prid CHS, so potrebne naslednje preiskave:

- odvzem krvi za dokaz nenormalnih zrn v levkocitih,
- oftalmološki dokaz očesno-kožnega albinizma,
- preiskava trombocitne agregacije,
- izključitev Hermansky-Pudlakovega sindroma in
- molekularno-gensko testiranje gena *LYST*.

Potrebno je testiranje nosilcev in njihovih sorodnikov na *LYST* in mutacije, ki so značilne za družino. Pri nosečnosti s povečanim tveganjem je potrebna prenatalna diagnoza ali predimplantacijska genetska diagnoza za prepoznavanje mutacije, ki povzroča bolezen v družini.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Klinična diagnoza pri bolnikih s CHS temelji na pigmentnih okvarah las, kože in oči, kongenitalni ali prehodni nevtropeniji, imunski pomanjkljivosti in nepojasneni nevrološki okvari. Vsaka od teh ugotovitev je lahko spremenljivo prisotna pri posameznem bolniku, zato je treba pazljivo postaviti diagnozo.

Očesno-kožni albinizem je pogost znak (obolevnost je 1 na 18.000 ljudi) in se lahko

v različnih oblikah pojavi pri drugih boleznih, vključno pri nekaterih primarnih imunskih pomanjkljivostih (36).

Hermansky-Pudlakov sindrom (OMIM #20330) je podobno kot CHS združen z očesno-kožnim albinizmom in motnjami v strjevanju krvi, pri nekaterih oblikah pa tudi s kongenitalno nevtropenijo, ponavljajočimi se bakterijskimi okužbami in nevrološkimi motnjami, vendar brez orjaških zrn v nevtrofilcih (37).

Za sindrom Griscelli so značilni blaga oblika kožne hipopigmentacije in srebrnkasti lasje, trombocitno število pa je normalno. Trenutno poznamo tri tipe Griscellijevega sindroma. Ločimo jih glede na to, kateri gen je okvarjen (38–40):

- Griscellijev sindrom I (OMIM#214450): gre za hude nevrološke okvare,
- Griscellijev sindrom II (OMIM#607624): imunopomanjkljivost in limfohistiocitoza in
- Griscellijev sindrom III (OMIM#609227): samo hipopigmentacija.

Crossov sindrom (OMIM#608271) se kaže kot hipopigmentacija, očesne okvare in huda duševna zaostalost z večjo okvaro osrednjega živčevja. Okužbe niso glavni problem (36).

Pomanjkljivost endosomalnega prilagoditvenega proteina p14 je novejši odkrit sindrom primarne imunske pomanjkljivosti. Klinični znaki vključujejo delni albinizem, nizko rast, kongenitalno nevtropenijo in limfoidno pomanjkljivost. Nevtrofilci kažejo spremenjena azurofilna zrnca in zmanjšano mikrobicidno delovanje fagosomov, v nasprotju z orjaškimi zrnici v nevtrofilcih pri CHS. Nevrološke motnje pri tem sindromu niso opisane (41).

Za družinsko hemofagocitno limfohistiocitozo (OMIM#610382) sta značilni proliferacija in infiltracija hiperaktiviranih makrofagov in limfocitov T. Kaže se kot akutna bolezen z dolgo trajajočo vročino in hepatosplenomegalijo. Začetek je značilen. Nastopi v prvih mesecih življenja ali celo znotrajmaternično. Pojavijo se tudi nevrološke okvare, izpuščaj in limfadenopatija sta redkejša. Prisotne so citopenija (anemija, trombocitopenija in nevtropenija), okvara jeter in hemofagocitoza kostnega mozga. Povprečno preživetje

otrok s to boleznijo je dva meseca, če niso zdravljeni (42, 43).

Sindrom Vici (OMIM#256950), za katerim je zbolelo le nekaj ljudi, se kaže s hipopigmentacijo kože, kombinirano imunsko pomanjkljivostjo, agenezo kaloznega korpusa, obojestransko katarakto in shizo ust ter mehkega neba. Pojavijo se okvare spoznavnih sposobnosti, krči in hude okužbe dihal (44–46).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje kliničnih znakov

Hematološke okvare in imunske pomanjkljivosti

Edini način zdravljenja teh okvar je presaditev KMC. Protokol, po katerem poteka presaditev kostnega mozga, navadno vsebuje kombinacijo etopozida, busulfana in ciklofosfamida (32). Trenutni standard je presaditev KMC čim prej po postavljeni diagnozi, pri čemer mora biti pospešena faza izključena in bolnik v remisiji. Najboljše rezultate dosežemo, če je presaditev KMC pred pospešeno fazo bolezni. Ob prisotnih znakih pospešene faze mora biti hemofagocitoza vodena v klinično remisijo pred presaditvijo KMC (18).

Smernice za zdravljenje pospešene faze, ki so bile objavljene leta 2004, so sestavljene iz kombinacijskega zdravljenja z etopozidom, deksametazonom in ciklosporinom A. Nekateri bolniki dobijo tudi intratekalno metotreksat in prednizolon (43). Remisija je dosežena pri 75 % bolnikov v osmih tednih, vendar so ponovitve pogoste in odgovor na zdravljenje vse slabši. Ko nastopi remisija, je indicirana presaditev KMC (42).

Celotno petletno preživetje pri 35 otrocih, ki so jim presadili KMC, je bilo 62 % (18). Presaditev med pospešeno fazo je imela večjo smrtnost. Bolniki v remisiji po pospešeni fazi so imeli visoko stopnjo uspešne presaditve KMC (18).

Očesne anomalije

Izboljšanje refraktivnih napak lahko popravi vid. Za zaščito občutljivih oči pred ultravijoličnim sevanjem je priporočljiva uporaba sončnih očal.

Nevrološki izpadi

Zaradi napredujoče narave nevroloških simptomov naj bi že zgodaj ob odkritju bolezni starejše bolnike vodili specialisti rehabilitacijske medicine (5, 7, 8, 14, 29, 30).

Preprečevanje sekundarnih zapletov

Pomembna naj bi bila zaščita pred bakterijskimi okužbami. Antibiotike in protivirusna zdravila bi morali smiselno uporabljati. Razi-skava, ki jo je objavil Wolf s sodelavci, je dokazala, da preventivno zdravljenje ni učinkovito, vendar pride v poštev pri ponavljajočih se okužbah (27). Antibiotična terapija je indicirana pred invazivnimi posegi in pri izdrtju zoba. Imunizacijo bolniki največkrat dobro prenašajo in je potrebna pri vseh oblikah CHS.

Za nadzor krvavitev naj bi 30 minut pred invazivnim posegom vnesli dezmopresin intravensko. Pri resnejših poškodbah in krvavitvah je potrebna trombocitna transfuzija. Treba se je izogibati vsem nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ker lahko poslabšajo krvavitve.

Zaščita kože je odvisna od resnosti hipopigmentacije. Ne glede na obliko bolezni je treba zaščititi kožo pred soncem zaradi možnosti kožnega raka.

Sledenje

Pri neznačilnih mladostniških in odraslih oblikah CHS moramo letno opraviti (5):

- ultrazvok trebuha za spremljanje hepatosplenomegalije,
- pregled krvi za določanje citopenije,
- laboratorijske preiskave za spremljanje morebitne jetrne okvare vključno s hipertrigliceridemijo in hipofibrinogenemijo,
- določanje serumskega feritina,
- določanje topnega interleukin-2 receptorja in
- če anamneza in klinični pregled kažeta na obolenje osrednjega živčevja ali druge oblike pospešene faze, premislimo o možnosti biopsije kostnega mozga in/ali lumbalne punkcije.

Za obe obliki, klasično in neznačilno, je priporočljiv letni pregled pri oftalmologu.

Nosečnost in Chédiak-Higashijev sindrom

V literaturi obstaja samo en prikaz primera, v katerem je bolnica s CHS (homozigot) rodila normalnega otroka. V tem primeru bolezen ni vplivala na nosečnost in porod. Nosečnost tudi ni vplivala na potek bolezni pri noseči materi. V literaturi ni nobenega drugega primera, da bi bolnica s CHS (homozigot na mutacijo za gen *LYST*) zanosila. Tako ni podatkov o spontanah splavih pri tej bolezni (47).

GENSKO SVETOVANJE

Gensko svetovanje je proces, pri katerem posameznika ali družine poučimo o naravi bolezni, dedovanju in zdravljenju in mu/jim omogočimo samostojno odločitev. Gen *LYST*, nedavno imenovan *CHS1*, je edini poznan gen, ki povzroča CHS (8, 11). Mutacije drugih genov, ki bi povzročale CHS, trenutno niso poznane. Ker delovanje uravnalnih proteinov za lizosomski promet, ki so kodirani z *LYST*, v glavnem ostaja neznano, je možno, da mutacije drugih genov, katerih produkti sodelujejo z *LYST*, prav tako vodijo v CHS (11, 33).

Tveganje za člane družine

Starši bolnih otrok so navadno heterozigoti in potemtakem nosilci enega mutiranega alela. Heterozigotni starši so brez izraženih simptomov. Status nosilcev mora biti potrjen z molekularnim genskim testiranjem. Če sta oba starša heterozigotna, ima vsak otrok teh dveh staršev 25 % verjetnost, da bo zboleel, 50 %, da bo nosilec brez izraženih simptomov, in 25 % verjetnost, da bo zdrav in hkrati ne nosilec bolezni. Ko je znano, da je otrok takih staršev zdrav, je dve tretjini možnosti, da ostane nosilec. Potomci bolnika, ki ima CHS in zdravega partnerja, so obvezni heterozigoti (nosilci) za bolezen, ki jo povzroča mutacija na genu *LYST*.

Odkrivanje nosilcev in načrtovanje družine

Za družine s povečanim tveganjem je primer-no testiranje nosilcev, ko je bila v družini odkrita mutacija. Optimalen čas za določitev genetskega tveganja, razvrstitev statusa nosilca in pogovor o prenatalnem genetskem testira-

nju ali predimplantacijski genetski diagnostiki (PGD) je pred nosečnostjo. PGD je način ugotavljanja dednih in genetskih bolezni pri zarodku, ki izkorišča tehnike zunajtelesne oploditve. Omogoča dokaj zanesljivo odkrivanje genskih in kromosomskih nepravilnosti med nosečnostjo. V postopku PGD mora par skozi rutinske postopke zunajtelesne oploditve, ki omogočajo spočetje in gojenje zarodka izven materinega telesa. Sam postopek je kombinacija embrioloških tehnik, ki se uporabljajo pri postopkih zunajtelesne oploditve, ter genetskih metod, ki nam omogočijo zaznavanje že omenjenih nepravilnosti na zelo omejenem številu razpoložljivih celic. Po postavitvi diagnoze lahko v maternico vrnemo zgolj zarodke, ki so zanesljivo zdravi.

Prenatalna diagnoza za nosečnosti s povečanim tveganjem je mogoča z analizo DNA iz zarodnih celic, ki jih dobimo z amniocentezo med 15. in 18. tednom nosečnosti, ali iz zarodnih celic, ki jih dobimo iz vzorca horionskih resic med 10. in 12. tednom nosečnosti. Mogoče je tudi analizirati zarodne celice, do-

bljene iz materine krvi. Že pri šestih tednih nosečnosti je mogoče pri tovrstni metodi določiti nekatere lastnosti otroka. Mutacija, ki povzroča bolezen v družini, mora biti znana pred nosečnostjo.

ZAKLJUČEK

Chédiak-Higashijev sindrom je redka bolezen, ki se deduje avtosomno recesivno. Uspešno prepoznavanje bolezni z genskim zaznavanjem nosilcev vodi v dobro prenatalno genotipsko/fenotipsko napoved bolezni za dotično družino. Zgodnje prepoznavanje te bolezni in morebitna presaditev KMC čim prej v otroštvu pa pomeni boljšo napoved poteka bolezni za bolnika in ob primernem simptomatskem zdravljenju večjo kakovost življenja. Raziskave trenutno potekajo v smeri odkrivanja patologije bolezni na molekularni ravni in odkrivanja morebitnih novih genov, katerih okvara prav tako vodi v bolezen. Prihodnost je v genski tehnologiji, s katero bi lahko zdravili med drugim tudi Chédiak-Higashijev sindrom.

LITERATURA

1. Begues Cesar A. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Bol Soc Cubana Pediatr.* 1943; 15 (12): 900–22.
2. Steinbrinck W. Über eine neue Granulationsanomalie der Leukozyten. *Dtsch Arch Klin Med.* 1948; 193: 577–81.
3. Chédiak MM. New leukocyte anomaly of constitutional and familial character. *Rev Hematol.* 1952; 7 (3): 362–7.
4. Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules. *Tohoku J Exp Med.* 1954; 59 (3): 315–32.
5. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chédiak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med.* 2002; 2 (5): 469–77.
6. White JG. The Chédiak-Higashi syndrome: a possible lysosomal disease. *Blood.* 1966; 28 (2): 143–56.
7. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chédiak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 1999; 68 (2): 283–303.
8. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chédiak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15 (1): 22–9.
9. Yasha TS, Vani S, Vasanth A, et al. Chédiak-Higashi syndrome: a case report with ultrastructural and cytogenetic study. *Indian J Pathol Microbiol.* 1997; 40 (1): 75–9.
10. Fukai K, Ishii M, Kadoya A, et al. Chédiak-Higashi syndrome: report of case and review of the Japanese literature. *J Dermatol.* 1993; 20 (4): 231–7.
11. Karim MA, Suzuki K, Fukai K, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chédiak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 108 (1): 16–22.
12. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007; 166 (2): 95–109.
13. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for the Chédiak-Higashi syndrome. *Nat Genet.* 1996; 14 (3): 307–11.
14. Westbroek W, Adams D, Huizing M, et al. Cellular defects in Chédiak-Higashi syndrome correlate with the molecular genotype and clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007; 127 (11): 2674–7.

15. Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, et al. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008; 9: 359–86.
16. Tchernev VT, Mansfield TA, Giot L, et al. The Chediak-Higashi protein interacts with SNARE complex and signal transduction proteins. *Mol Med.* 2002; 8 (1): 56–64.
17. Ward DM, Shiflett SL, Huynh D, et al. Use of expression constructs to dissect the functional domains of the CHS/beige protein: identification of multiple phenotypes. *Traffic.* 2003; 4 (6): 403–15.
18. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39 (7): 411–5.
19. Smith VV, Anderson G, Malone M, et al. Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single center. *J Clin Pathol.* 2005; 58 (12): 1294–8.
20. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies of four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1972; 51 (4): 247–80.
21. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. *Curr Opin Immunol.* 2003; 15 (5): 516–21.
22. Bailleul-Forestier I, Monod-Broca J, Benkerrou M, et al. Generalized periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome. *J Periodontol.* 2008; 79 (7): 1263–70.
23. Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007; 45: 95–112.
24. Khocht A, Viera-Negron YE, Ameri A, et al. Periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome in a young African American male. *J Int Acad Periodontol.* 2010; 12 (2): 49–55.
25. Morimoto M, Tanabe F, Kasai H, et al. Effect of a thiol proteinase inhibitor, E-64-d, on susceptibility to infection with *Staphylococcus aureus* in Chediak-Higashi syndrome (beige) mice. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7 (7): 973–80.
26. Stinchcombe JC, Page LJ, Griffiths GM. Secretory lysosome biogenesis in cytotoxic T lymphocytes from normal and Chediak-Higashi syndrome patients. *Traffic.* 2000; 1 (5): 435–44.
27. Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies of host defenses. *Ann Intern Med.* 1972; 76 (2): 293–306.
28. White JG. Electron-dense chains and clusters in platelets from patients with storage pool-deficiency disorders. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (1): 74–9.
29. Manoli I, Golas G, Westbroek W, et al. Chediak-Higashi syndrome with early developmental delay resulting from paternal heterodisomy of chromosome 1. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A (6): 1474–83.
30. Rudelius M, Osanger A, Kohlmann S, et al. A missense mutation in the WD40 domain of murine Lyst is linked to severe progressive Purkinje cell degeneration. *Acta Neuropathol.* 2006; 112 (3): 267–76.
31. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogenic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2005; 106 (1): 40–2.
32. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood.* 1995; 85 (11): 3328–33.
33. Zarzour W, Kleta R, Frangoul H, et al. Two novel CHS1 (LYST) mutations: clinical correlations in an infant with Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 2005; 85 (2): 125–32.
34. Huynh C, Roth D, Ward DM, et al. Defective lysosomal exocytosis and plasma membrane repair in Chediak-Higashi/beige cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (48): 16795–800.
35. Möhlig H, Mathieu S, Thon L, et al. The WD repeat protein FAN regulates lysosome size independent from abnormal downregulation/membrane recruitment of protein kinase C. *Exp Cell Res.* 2007; 313 (12): 2703–18.
36. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 43.
37. Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome [internet]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2012. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
38. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet.* 1997; 16 (3): 289–92.
39. Menasche G, Pastural E, Felmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000; 25 (2): 173–6.
40. Menasche G, Ho CH, Sanal O, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest.* 2003; 112 (3): 450–6.
41. Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.* 2007; 13 (1): 38–45.
42. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6 (6): 410–5.
43. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48 (2): 124–31.
44. Dionisi Vici C, Sabetta G, Gambarara M, et al. Agenesis of the corpus callosum, combined immunodeficiency, bilateral cataract, and hypopigmentation in two brothers. *Am J Med Genet.* 1988; 29 (1): 1–8.

45. Del Campo M, Hall BD, Aeby A, et al. Albinism and agenesis of the corpus callosum with profound developmental delay: Vici syndrome, evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet.* 1999; 85 (5): 479–85.
46. Miyata R, Hayashi M, Sato H, et al. Sibling cases of Vici syndrome: sleep abnormalities and complications of renal tubular acidosis. *Am J Med Genet A.* 2007; 143 (2): 189–94.
47. Price FV, Legro RS, Watt-Morse M, et al. Chediak-Higashi syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992; 79 (5): 804–6.

Prispelo 22. 5. 2012