



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO**

**Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las
células sanguínea y pruebas de laboratorio**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autores:

Brito Mejía Anahí Fernanda
Córdova Guarquila Johann Alexander

Tutor:

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

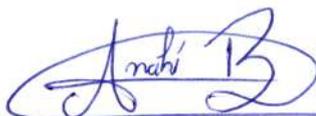
Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Anahí Fernanda Brito Mejía con cédula de ciudadanía 0606107951, Johann Alexander Córdova Guarquila con cedula de ciudadanía 0605911684, autores del trabajo de investigación titulado: Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autores de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 01 de mayo de 2025



Anahí Fernanda Brito Mejía

C.I:0606107951



Johann Alexander Córdova Guarquila

C.I: 0605911684

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, **Mgs. Mercedes Balladares Saltos** catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio**, bajo la autoría de **Anahí Fernanda Brito Mejía**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 09 días del mes de abril de 2025.



Mgs. Mercedes Balladares Saltos

C.I: 1801949908

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, **Mgs. Mercedes Balladares Saltos** catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio**, bajo la autoría de **Johann Alexander Córdova Guarquila**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 09 días del mes de abril de 2025.



Mgs. Mercedes Balladares Saltos

C.I: 1801949908

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio, presentado por Anahí Fernanda Brito Mejía, con cédula de identidad número 0606107951, y Johann Alexander Córdova Guarquila, con cédula de identidad número 0605911684, bajo la tutoría de Mgs. Mercedes Balladares Saltos; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 01 días del mes de mayo de 2025.

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



MsC. Yisela Carolina Ramos Campi
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **Brito Mejía Anahí Fernanda** con CC: **0606107951**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio**", cumple con el **7%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **Compilatio**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 09 de abril de 2025

Mgs. Mercedes Balladares Saltos
TUTORA



CERTIFICACIÓN

Que, **Córdova Guarquila Johann Alexander** con CC: **0605911684**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**Síndrome de Chédiak-Higashi, alteraciones morfológicas en las células sanguínea y pruebas de laboratorio**", cumple con el **7%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **Complatio**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 09 de abril de 2025

Mgs. Mercedes Balladares Saltos
TUTORA

DEDICATORIA

El presente trabajo el cual lo he realizado con mucho esfuerzo y dedicación está dirigido a mis padres David y Cecilia, quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y apoyo incondicional a lo largo de esta travesía académica. Su amor, sacrificio y dedicación me han impulsado a alcanzar este logro. A mi hermana y sobrina, por su paciencia, comprensión y aliento constante. Cada uno ha sido un pilar esencial en mi vida, brindándome la estabilidad emocional que necesitaba para enfrentar los desafíos de esta etapa académica.

Anahí Fernanda Brito Mejía

El presente trabajo se lo dedico a mis padres, a mis hermanos que han estado desde mi ingreso a la universidad y a pesar de todas las circunstancias buenas y malas han estado para mí apoyándome en cada momento dándome consejos, ánimos para seguir adelante y no rendirme. Gracias a ellos he podido llegar hasta este punto, ya que han confiado en mí y en mis capacidades.

Johann Alexander Córdova Guarquila

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer primero a Dios por darme fortaleza durante toda mi etapa académica, a mi familia y amigos que estuvieron en cada momento.

Agradezco también a mis docentes, cuyas enseñanzas han sido la base sobre la cual construí este trabajo. Sus comentarios valiosos y sugerencias constructivas contribuyeron en gran medida a la calidad y relevancia de mi investigación.

Anahí Fernanda Brito Mejía

Estoy agradecido a Dios por haberme permitido haber llegado hasta este punto de mi vida, a mi familia que me ha alentado a seguir adelante, a mis amigos que me han apoyado en todo este trayecto, a la Universidad Nacional de Chimborazo por proporcionarnos los lugares apropiados para aprender y a nuestro tutor de tesis por guiarnos en todo momento.

Johann Alexander Córdova Guarquila

ÍNDICE GENERAL:

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
Síndrome Chédiak-Higashi	17
Epidemiología	17
Etiología	18
Manifestaciones clínicas	18
Albinismo oculocutáneo.....	19
Fase progresiva o acelerada.....	19
Pruebas de diagnóstico de laboratorio.....	22
Diferencias asociadas con otras patologías	25
Tratamiento para el síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)	27
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	28
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	48

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. *Manifestaciones clínicas del síndrome Chédiak-Higashi y alteraciones morfológicas en células sanguíneas.* 32

Tabla 2. *Pruebas que se utilizaron en distintos casos clínicos para el diagnóstico del síndrome de Chédiak-Higashi.* 36

Tabla 3. *Análisis de los factores de riesgo a través del estudio de distintos casos clínicos.*
..... 38

RESUMEN

El síndrome de Chédiak-Higashi identificado por primera vez en 1943, es una enfermedad autosómica recesiva que daña significativamente a numerosos sistemas orgánicos por causa de su rareza clínica. Debido a una mutación en el gen LYST, su síntoma principal es la hipopigmentación cutánea y capilar. También, los gránulos lisosomales anormalmente grandes y defectuosos son secuela de una disfunción en el tráfico lisosomal intracelular. El objetivo de esta exploración es recopilar contenidos científicos para la difusión de conocimientos y el planteamiento de un diagnóstico adecuado. Este estudio es de revisión bibliográfica, de tipo cualitativo, de corte transversal, descriptivo y no experimental, donde se revisaron 101 reseñas científicas y se seleccionaron 55 artículos en base a los criterios de exclusión e inclusión. La información fue obtenida en bases de datos importantes como PubMed, NHI, Books Google, Elsevier, entre otros. De acuerdo con la investigación, se evidenció que las células en donde mayormente se despliegan variaciones son los neutrófilos y linfocitos, éstas se pueden visualizar con un extendido sanguíneo o mielograma, debe señalarse que estas dos pruebas son las que más se han utilizado para su determinación seguido de la microscopia del cabello y la secuenciación del genoma; esta afección se refleja generalmente en niños sin predisposición de género, siendo los más comprometidos los sucesores de padres no consanguíneos y en mayor frecuencia personas asiáticas. Este estudio proporciona detalles relevantes, que puede ser utilizada para futuras indagaciones.

Palabras claves: Síndrome de Chédiak-Higashi, albinismo, linfohistiocitosis hemofagocítica, consanguineidad, LYST.

ABSTRACT

Chédiak-Higashi syndrome, first identified in 1943, is an autosomal recessive disorder that significantly damages numerous organ systems due to its clinical rarity. Due to a mutation in the LYST gene, its main symptom is skin and hair hypopigmentation. Abnormally large and defective lysosomal granules are also a consequence of dysfunction in intracellular lysosomal trafficking. The objective of this study is to gather scientific content for the dissemination of knowledge and the formulation of an appropriate diagnosis. This study is a qualitative, cross-sectional, descriptive, and non-experimental literature review. 101 scientific papers were reviewed, and 55 articles were selected based on inclusion and exclusion criteria. Information was obtained from major databases such as PubMed, NHI, Google Books, Elsevier, and others. According to the research, it was shown that the cells where the variations most frequently occur are neutrophils and lymphocytes. These can be visualized with a blood smear or myelogram. It should be noted that these two tests are the most used for diagnosis, followed by hair microscopy and genome sequencing. This condition generally occurs in children with no gender predisposition, with the most affected children being those of non-consanguineous parents and most frequently Asian individuals. This study provides relevant details that can be used for future research.

Keywords: Chédiak-Higashi syndrome, albinism, hemophagocytic lymphohistiocytosis, consanguinity, LYST.

Translation reviewer: MSc. Andrea Paola Goyes R.

Date: 08/05/2025

Signature:



**Andrea Paola Goyes
Robalino**



CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva poco común, que afecta a diversos sistemas. Las personas que lo padecen experimentan cambios físicos por las alteraciones en las células como plaquetas, melanocitos, neutrófilos y células Natural Killer (NK). Clínicamente, puede haber hematomas derivados de modificaciones en células NK, conjuntamente con inflamaciones locales en la piel en diversas regiones del cuerpo que surgen por la multiplicación de bacterias patógenas, hemorragias, linfocitosis hemofagocítica y problemas neurológicos como neuropatía central y periférica¹.

Clásicamente es posible notar albinismo oculocutáneo por la disminución de pigmento. Cerca del 85% de los individuos que poseen SCH desarrollan una fase acelerada con linfocitosis hemofagocítica, pancitopenia conduciendo al fallo en diferentes órganos sin poder evitar la muerte. Otros síntomas involucrados son fiebre alta, agrandamiento del bazo e hígado y un aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos¹.

Como se ha afirmado, la insuficiencia en la capacidad fagocitaria, en los neutrófilos y monocitos, provoca infecciones recurrentes, evidenciándose un auge en la recurrencia de contaminaciones con bacterias y hongos, las zonas donde se va a producir son mucosas, piel, y vías respiratorias; siendo *Staphylococcus aureus* el microorganismo más frecuente en este medio, sin embargo, es posible notar otras bacterias como *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*².

Cabe considerar que los cuadros neurológicos son características distintivas del SCH, entre las cuales, se destaca el deterioro cognitivo, trastornos en el comportamiento, rigidez involuntaria en los músculos. Esto inicia regularmente con dificultades para aprender. En la segunda y tercera década de vida puede surgir la neuropatía sensoriomotora, aunque otros lo desarrollan el tipo difuso. En última instancia los pacientes pueden llevar a cabo síntomas similares al Parkinson y ataxia³.

El SCH sucede por una alteración en ambos alelos iguales o diferentes del gen LYST, el cual se halla en el cromosoma 1q42-3 y corresponde 222 MB de ADN lo que permite que la estructura de dicha proteína o los aminoácidos que lo conformen estén cambiados, en la coyuntura actual, todavía no se conoce con precisión la función de la proteína LYST³.

En el diagnóstico clínico se utilizan diversas pruebas de laboratorio, las cuales se destaca: la secuenciación completa del gen LYST, exámenes de agregación plaquetaria, microscopía de cabello, biometría hemática con la realización de frotis sanguíneo, recuento y ensayos funcionales de leucocitos, aspirado de médula ósea, y estudio de melanocitos^{4,5}.

La pancitopenia ocurre sobre todo en los glóbulos blancos, como consecuencia del daño esplénico en un promedio de 2000 leucocitos por ul, acompañada de neutropenia (500-2000 neutrófilos por ul), los cuales tienen una hipogranularidad de gran tamaño, hasta puede

mostrarse una notable disminución de la quimiotaxia leucocítica y de la actividad de los linfocitos T citotóxicos y reguladores, inclusive coexiste una activación incontrolada de este estirpe celular junto a los macrófagos, lo cual se asocian a una infección por el virus Epstein-Barr^{6,7}.

Por otra parte, el SCH se puede confundir con otras patologías hematológicas como el síndrome de Hermansky-Pudlak, debido a que se manifiesta con albinismo oculocutáneo con una recurrencia de equimosis subcutáneos, en añadidura posee una tendencia al sangrado y modificaciones en el sistema inmunitario; en la leucemia mieloide aguda se notan gránulos anormalmente grandes similares a los de Chédiak-Higashi; al mismo tiempo, se localiza el síndrome de Griscelli tipo 2 ya que abarca una inmunodeficiencia, cabello de color plateado y es propensa a desarrollar linfocitosis hemofagocítica⁶.

Esta investigación está enfocada en un análisis sobre las alteraciones morfológicas de las células sanguíneas en pacientes con SCH, tiene como objetivo principal identificar las pruebas y técnicas de laboratorio más efectivas y precisas para su correcta caracterización. Al mejorar los protocolos del laboratorio, es viable obtener buenos resultados y de esta manera fomentar un diagnóstico oportuno y certero en la cual, el paciente pueda recibir tratamiento para reformar su estado de salud y calidad de vida.

Debido a la complejidad del síndrome de Chédiak-Higashi y a su baja prevalencia en el mundo, la documentación es muy escasa, así que su estudio es relevante y valioso para la comunidad científica, contribuyendo así al conocimiento para la identificación de las manifestaciones clínicas y un correcto diagnóstico en el ámbito clínico y de laboratorio. Del mismo modo, los pacientes que no son diagnosticados serán beneficiarios indirectos ya que al momento de que el personal de salud comprenda la patología podrá solicitar pruebas que ayuden a su confirmación.

Actualmente, en el mundo se han reportado cerca de 500 casos, en tal sentido es muy complicado establecer su prevalencia. Aunque, afecta a todas las edades, su aparición por lo general acontece después del nacimiento y antes de los 5 años. No se ha presenciado tendencia específica a alguna raza con mayor riesgo de padecer este trastorno. En cuanto a su localización, es más frecuente en países como España, Europa, Japón y Oriente, aunque también se registran algunos casos entre descendientes africanos^{7,8}.

Desde el descubrimiento de la enfermedad hasta el año 2000, se reportaron 5 casos en la India, en cambio en China hasta el 2017 se hallaron 50 casos y en Japón desde el año 2000 al 2010 se determinaron 15 casos⁹. En Brasil en Anápolis-Goiás, se reportó el caso de una niña de 2 años que acudió al servicio por referencia de diagnóstico de neumonía con derrame pleural, acompañado de esplenomegalia, además se le realizó un mielograma el cual permitió determinar el síndrome de Chédiak-Higashi¹. Así mismo, en Bahía una niña de 11 años, hija de padres consanguíneos fue establecida con la misma patología¹⁰.

En Venezuela, se registran cifras con una incidencia de 3 casos por cada 15.500 personas que ingresan al hospital y 1 caso por cada millón de recién nacidos, a diferencia de otras regiones, en los Andes Venezolanos se reconoce un aumento en las cifras; es decir por cada 10 mil habitantes hay 1 persona con esta condición médica, esto se debe a factores genéticos, reproducción entre parientes, sin condiciones particulares tanto en la edad, raza o sexo¹¹.

Una investigación realizada en Táchira, región pequeña de Venezuela delimitada con 72.000 habitantes de su población, describió un incremento del SCH en 1974, perjudicando principalmente a recién nacidos y niños. A pesar de la escasez de datos su origen, se atribuye a la endogamia y esto favorece cada vez más para que incremente¹¹. Dado que tiene una baja prevalencia hasta el momento no se han reportado casos en Ecuador.

Lo que se pretende lograr con esta investigación es aportar contenido actualizado y relevante sobre la identificación del síndrome de Chédiak-Higashi, así que a través de la búsqueda de información se expondrá las distintas pruebas que existen para el diagnóstico oportuno, así como las variaciones que están en cada una de ellas, para dar un tratamiento adecuado, haciendo que el paciente pueda tener una esperanza de vida más larga.

Al observar este fenómeno surge la siguiente pregunta: ¿Cómo puede contribuir la caracterización de las alteraciones morfológicas en las células sanguíneas y las pruebas de laboratorio en el diagnóstico del SCH?

Este trabajo de investigación tiene la capacidad de examinar información acerca del diagnóstico del síndrome de Chédiak-Higashi por medio de revisión bibliográfica descrita en tres acápite:

- Distinguir las alteraciones morfológicas en las células sanguíneas relacionadas al síndrome de Chédiak-Higashi mediante revisión bibliográfica y análisis de casos clínicos para contribuir al diagnóstico de esta patología.
- Analizar las diferentes pruebas aplicadas en los pacientes por medio de estudios científicos para el diagnóstico oportuno y preciso del síndrome de Chédiak-Higashi.
- Destacar los factores de riesgo asociados y las poblaciones más afectadas del síndrome de Chédiak-Higashi, a través del análisis de artículos científicos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Síndrome Chédiak-Higashi

Esta afección fue descrita por primera vez en 1943 por el Dr. Antonio Béguez César, el cual notó alteraciones leucocitarias como neutropenia y gránulos anormales en otros leucocitos en 3 niños de una familia, quienes tiempo después fallecieron, así pues, se designó como “neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los glóbulos blancos”. En 1948 el Dr. William Steinbrinck expuso otro caso; no obstante, el pediatra Sato en 1952 describió 7 casos en unos hermanos japoneses; y más tarde en 1954 el pediatra Otokata Higashi propuso que la mieloperoxidasa de los gránulos de los de los neutrófilos no tenía una buena distribución la cual se daba en niños rubios pálidos¹².

Enseguida, el Dr. Alexander Moisés Chédiak, divulgó los datos acerca del estudio del Dr. Béguez en una revista internacional muy importante en esa época, provocando que el hallazgo del Dr. Béguez ya no tenga mérito alguno, entonces el Dr. Akira Sato propuso la denominación del síndrome como Chédiak-Higashi, ya que, desconocía el trabajo del Dr. Béguez César y Steinbrinck. No fue hasta que, en 1973 por fin se pudo divulgar la investigación del Dr. Béguez en la Primera Jornada Latinoamericana de Hematología donde pudo destacar su labor frente a la gente, es por ello que al día de hoy se ha propuesto un nuevo epónimo denominándose síndrome Béguez-Steinbrinck-Higashi¹².

Más tarde, a mediados de la década de 1990 se logró comprender el síndrome de Chédiak-Higashi (SCH), al reconocer el gen *LYST* en una investigación de ratones de color beige en un cribado de cromosomas artificiales de levadura, derivando fenotipos equivalentes al SCH de pacientes que tenían la enfermedad. Así que se estableció una relación y se expresó que el trastorno surgió por un defecto tanto de los melanosomas y lisosomas, es por eso que impide la liberación de su contenido como la perforina, proteína que es primordial en la actividad citotóxica de las células NK y todo esto explica la falta de pigmentación entre las dos especies¹³.

En definitiva, el síndrome de Chédiak-Higashi se estableció como un trastorno genético, el cual se genera por una inmunodeficiencia autosómica recesiva en el gen regulador del tráfico lisosomal (*LYST*), anomalías de los lisosomas, morfología y función de los orgánulos. La literatura indica que el 80% de los pacientes progresan a una fase acelerada, en particular con una disfunción multiorgánica, asimismo, se desarrolla linfocitosis hemofagocítica; el porcentaje restante tiene un curso de la enfermedad menos grave¹⁴.

Epidemiología

Desde 1943 se han reportado 500 casos en el mundo, por lo que tiene una mayor incidencia de 1 en un millón de niños nacidos, los cuales a menudo son de continentes europeos, africanos y asiáticos con relación a países que se ubican en el continente americano. Está

afección ocurre principalmente en niños que provengan de una endogamia, así como la predisposición genética, ahora bien, no se ha percibido condiciones específicas en cuanto a la edad, raza o sexo^{7-9,15}.

Etiología

Hasta el momento, se han podido distinguir más de 70 variantes, las cuales provocan una mala función de la proteína LYST, este posee 53 exones, las variantes se desarrollan característicamente en el exón 8, estas son las más frecuentes y dan lugar a un tipo más grave de la enfermedad, el resto de variantes manifiestan un fenotipo más leve (Anexo 1). El gen LYST, que reside en el cromosoma 1q42-3, se expresa en el citosol y desempeña un papel crucial en el tráfico de lisosomas, en particular en la fusión y fisión de membranas. Cuando es aberrante, da lugar a secretores gigantes y otros orgánulos que obstruyen la entrega de la carga celular y la polarización de los linfocitos T^{14,16,17}.

Gen LYST

Las mutaciones del gen LYST son homocigóticas y heterocigóticas compuestas con cambio de sentido, a parte de los secretores gigantes y gránulos adicionales, asimismo está involucrada en el tráfico y síntesis lisosomal y transporte en el citoplasma. La patología se determina por una deficiencia del transporte de proteínas intracelulares, dañando al tráfico de efectores que realizan la exocitosis, las cuales se encargan de la maduración terminal de las vesículas que contienen perforina en gránulos citotóxicos secretores¹⁸.

Manifestaciones clínicas

En esta patología los hematomas, la inmunodeficiencia, las hemorragias de las mucosas, la disminución del pigmento del iris, la fotosensibilidad, agudeza visual y la falta de melanina en el cabello, que puede ser grisáceo u ocasionalmente adquirir un brillo metálico son signos significativos. Para identificar esta afección es necesario realizar un examen de laboratorio. Varios de los pacientes llegan por atención clínica solo cuando emergen signos neurológicos⁴.

De igual importancia, se clasifica en dos fases crónica y progresiva (acelerada). La fase estable o denominada crónica se evita con la correcta higiene y desinfección de manos conjuntamente con el uso de antibióticos que permiten la inhibición de un crecimiento de microorganismos. Sin embargo, con la aplicación de todas estas estrategias la patología puede avanzar hasta una segunda fase conocida como acelerada manifestándose especialmente en niños como fiebre, agrandamiento del bazo e hígado, y alteraciones en la cantidad de células sanguíneas. El retraso mental y las convulsiones forman un espectro de problemas neurológicos conformando a la segunda fase¹⁹.

Dentro de la fase acelerada, los nervios periféricos pertenecientes a las neuronas del sistema nervioso central tienen una hinchazón fusiforme difusa, y a nivel histológico poseen una

infiltración leucocítica y vesículas gigantes en las células de Schwann, de igual manera en los melanosomas y en las hebras de cabello poseen gránulos de pigmento grande²⁰.

Albinismo oculocutáneo

El albinismo es una patología hereditaria se basa en un descenso de melanina en el cabello, piel y ojos que brota desde el nacimiento, por esta razón las características fenotípicas son de distintas formas, es decir rasgos visibles a simple vista. La fisiopatología es diversa y consta de la maduración de melanosomas que han sufrido daños. La melanina posee estos orgánulos comprometidos en un proceso bioquímico que almacena y transporta la melanina hacia otras células como folículos pilosos, epitelio de la retina del ojo, estroma coroidal y piel para poder dar origen al color²¹.

En el SCH cuando hay cambios en las células, se expresa el albinismo oculocutáneo, condición habitual de albinismo, encargada de la modificación de la pigmentación de los ojos ubicándose en una patología de carácter genético ligada al cromosoma X, y mostrando sensibilidad de los ojos hacia la melanina. Sin embargo, hay una peculiaridad ya que el término utilizado sería incorrecto, aunque el daño tiene lugar en los ojos, denota una secuencia de pasos que inciden en el cambio de las células de la piel, por tanto, compromete a otras células de diversos sistemas del organismo²¹.

El gen GPR 143 se encarga de que los melanosomas, crezcan normalmente. La melanina tiene una función esencial en la formación de tejidos, color de la retina y de conectar correctamente las células nerviosas del ojo, por esta razón, al deteriorarse comienzan a mutar los genes implicados en la producción de melanina, por ende, no se formarán las capas retinianas normales ni abra el cruce de las fibras nerviosas en el quiasma óptico. Como resultado, los individuos tienen síntomas visuales limitando su calidad de vida²¹.

Fase progresiva o acelerada

La fase acelerada se caracteriza por síntomas como ictericia, fiebre, hepatoesplenomegalia y la inflamación de los ganglios linfáticos. A nivel hematológico se aprecia pancitopenia particularmente en neutrófilos por la destrucción del bazo y la médula ósea. Y esto predispone a hemorragias en el sistema nervioso central y digestivo. Los cambios neurológicos incluyen problemas de equilibrio, parálisis fácil y variaciones en la sensibilidad²².

Durante esta fase, se debilita el sistema inmunitario por lo que las infecciones adquieren una gravedad extrema. Los linfocitos e histiocitos se infiltran anormalmente, dentro de los tejidos permitiendo el progreso de infecciones oportunistas relacionadas a patologías hematopoyéticas como leucemias o linfomas (Anexo 2). El motivo de que se suscite este evento se vincula a la falla de reparación del ADN, y disminución de las células Natural Killer (NK), por ende su progresión es fatal en el ser humano²².

De este modo, las células Natural Killer son muy importantes, ya que forman un 15% de las células linfocíticas y trabajan reconociendo células que contienen virus o tumores para poder combatirlos por medio de la unión de células del sistema inmunológico y al liberar sustancias tóxicas como el interferón gamma (IFN- γ) y la perforina. En el SCH estas células van a cambiar modificando su función. Es decir, en vez de producir una buena sinapsis inmunológica los gránulos de perforina se vuelven grandes quedándose sin capacidad citotóxica²³.

Aproximadamente en un 50% a 85% de los casos, se desarrolla una complicación grave conocida como linfocitosis hemofagocítica (HLH) o denominada por otros autores como síndrome hemofagocítico primario o familiar, se trata de una condición que activa descontroladamente el sistema inmunitario en especial de citocinas las cuales activan a los monocitos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón (IFN- γ), y quimiocinas induciendo así una producción descomunal de citocinas inflamatorias por ende esto perjudica a múltiples sistemas y órganos poniendo en riesgo la vida de quienes la padecen²².

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina clave de la linfocitosis hemofagocítica desencadenando procesos patológicos. TNF- α activa los macrófagos que fagocita células sanguíneas lo que induce una citopenia severa. También junto con el IFN- γ y la interleucina 1 β , el TNF- α , inhabilita la producción de nuevas células sanguíneas proceso conocido como hematopoyesis, originando más neutropenia, trombocitopenia y anemia. Del mismo modo, se aumenta los niveles de triglicéridos y los macrófagos forman coágulos sanguíneos generando complicaciones como el trastorno de coagulación intravascular diseminada²⁰.

Los esclarecimientos clínicos de la linfocitosis hemofagocítica HLH, han sido cruciales para distinguir a los pacientes que requieren tratamiento para controlar que se conlleve la activación del sistema inmune y evadir una inflamación sistémica, a su vez estos estudios han facilitado la comprensión acerca de su complejidad para un diagnóstico acertado a quienes la padecen. No obstante, la HLH al ser heterogénea promovió la investigación de tratamientos más específicos, debido a que no solo perjudica de esa forma sino que también coexistían defectos en diversas vías biológicas como metabolismo e inmunidad innata¹³.

La HLH es más común en niños de 0 a 18 meses y puede desencadenarse por infecciones, como el virus de Epstein-Barr, tanto en pacientes con predisposición genética como en aquellos sin antecedentes. Su desarrollo está regulado por genes relacionados con la citotoxicidad dependiente de perforina. Por su parte, en el SCH, el gen LYST codifica una proteína esencial para regular la formación de gránulos que contienen perforina y granzimas en las células NK y los linfocitos T citotóxicos por lo que no se produce correctamente esta formación dando lugar a la HLH¹⁰.

Alteraciones morfológicas en las células

Los neutrófilos son las primeras líneas de defensa de nuestro organismo ante las infecciones. Estas células sanguíneas, altamente especializadas, son capaces de detectar rápidamente la presencia de invasores y de movilizarse hacia el foco de infección. Una vez allí, los neutrófilos engullen y digieren a los microorganismos dañinos, liberando sustancias tóxicas que los destruyen. Gracias a esta eficiente respuesta, los neutrófilos previenen la propagación de la infección y protegen nuestros tejidos de daños mayores²⁴.

En un frotis de sangre, los neutrófilos de los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi se visualizan rarezas en los gránulos primarios, por lo general en las células de un paciente sano están azurófilos ya que contienen peroxidasa y una estructura cristalina que lo caracteriza. En lugar de todo esto, los gránulos de los neutrófilos se reúnen diferente a lo normal formando estructuras más grandes esto pasa cuando están una fase de maduración (Anexo 3)¹⁴.

Igualmente, los neutrófilos de Chédiak-Higashi tienen una falta de catepsina G y elastasa pero con el contenido de defensinas intactas, asimismo tiene una reducción en la expresión del receptor Cabi, por lo que los estudios concluyeron que se trataba de un trastorno del procesamiento y síntesis de proteínas o el ensamblaje de gránulos, se confirmó que los lisosomas son regulados por el calcio para funcionar como compartimientos y poder realizar su función en el resellado de la membrana, por otro lado, la exocitosis lisosomal de la membrana es defectuosa cuando es desencadenada por la herida¹⁴.

De igual manera, en los neutrófilos se percibe una formación de vacuolas que degradan sus propios componentes celulares el cual posiblemente sea debido a una mayor permeabilidad y liberación de sustancias tóxicas de los gránulos masivos. Los eosinófilos, basófilos no contienen gránulos de tipo 2 a diferencia de los promielocitos, neutrófilos inmaduros y mielocitos presentes en la médula ósea^{14,25}.

Sin embargo, los gránulos anormales del SCH no solo están en los neutrófilos también en células eritroides, aunque no son habituales; los basófilos y eosinófilos carecen de granulaciones tipo 2; en cambio las plaquetas y los megacariocitos tienen gránulos que parecen normales en el microscopio óptico, pero en la microscopía electrónica se ven cuerpos densos (Anexo 4). Por otro lado, hay pocos gránulos gigantes en los melanocitos, pero estos contienen una intensa pigmentación debido a que se fagocitan entre sí y se unen, finalmente se diluye y el color de cabello se ve disminuido, hay intolerancia a la luz y nistagmo¹⁴.

En los linfocitos y monocitos se evidencian alteraciones microscópicas como gránulos provocando que los lisosomas parezcan excesivamente grandes, lo cual es una característica del SCH, estos tanto en el examen sanguíneo como en la médula ósea se visualizarán en el

citoplasma a modo de gránulos azurófilos grandes, que resultan positivos para la peroxidasa⁹.

Pruebas de diagnóstico de laboratorio

Dentro de las pruebas de laboratorio que se utilizan para la detección del SCH, encontramos el estudio de sangre periférica, este es el método más utilizado dentro de la práctica clínica, debido a que utiliza tinciones panópticas las cuales permiten visualizar gránulos grandes en distintos tipos de células, estos efectos son consecuencia del daño citoplasmático causado por la fusión anormal de lisosomas o gránulos leucocitarios primarios y fagosomas⁹.

Otra tinción que se realiza es la mieloperoxidasa, dado que en el SCH los gránulos primarios (azurófilos o inespecíficos) de los neutrófilos contienen esta enzima oxidativa, la cuál es necesaria para desempeñar la muerte microbiana. Estos gránulos en el extendido de sangre periférica están de un color rojizo oscuro, evidenciando la presencia de mieloperoxidasa en estas células⁹.

Para obtener un diagnóstico definitivo del SCH se realizan otras pruebas dentro de las cuales encontramos: funcionalidad de los leucocitos puesto que las células NK y los neutrófilos se ven alterados a este nivel; secuenciación completa de LYST porque en el 90% de los pacientes tiene mutaciones; estudios de agregación plaquetaria; y estudio microscópico del cabello. Una prueba adicional es la biopsia de piel en donde los melanosomas de los melanocitos se ven agrandados (Anexo 5)^{4,26}.

Las personas que padecen el síndrome tienen en sus células organelos gigantes relacionados con los lisosomas, estos contienen proteínas que ayudan a su funcionamiento, uno de ellos son los melanosomas responsables de brindar el color a la piel. Aunque no se conoce el motivo por el cual estas estructuras cuentan con un gran tamaño, algunos autores afirman que se debe por el fusiónamiento de las mismas, en cambio otros piensan que se debe a que no se dividen adecuadamente²⁷.

Extendido de sangre periférica

Dentro de los exámenes de laboratorio esenciales encontramos el extendido de sangre periférica como una de las principales pruebas, el cual estudia las distintas células de la sangre como eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Mediante este análisis se puede establecer el diagnóstico de diversas patologías como la leucemia, infecciones u otras alteraciones, como el síndrome de Chédiak-Higashi^{28,29}.

Para la realización de esta técnica se utiliza una gota de sangre venosa con anticoagulante EDTA, y se extiende en un portaobjetos, para luego usar tinciones Romanowsky como May Grünwald – Giemsa y Wright, las cuales sirven para discernir las estructuras celulares. Un correcto extendido contendrá tres partes: cabeza, cuerpo y cola, su análisis se realiza al final

del cuerpo y el inicio de la cola, donde las células están separadas, lo que permite el estudio morfológico de distintas células para detectar los distintos cambios celulares³⁰.

En un extendido de sangre periférica de pacientes con el SCH encontraremos inclusiones leucocitarias atípicas de distintos tamaños en los neutrófilos, gránulos anormales en granulocitos, monocitos y linfocitos, en una fase acelerada se puede encontrar una linfocitosis hemofagocítica, sí a los pacientes se les realiza un hemograma encontraremos una neutropenia^{4,5}.

Pruebas de agregación plaquetaria

En el SCH se estudian los patrones de agregación plaquetaria, ya que la ausencia o reducción de la agregación es un hallazgo relevante, esto se da debido a la escasez de cuerpos densos que se detecta en la microscopía electrónica⁴. En cambio, inicia la cascada de la coagulación cuando las plaquetas se unen unas con otras, en la zona donde el endotelio vascular está dañado esto se conoce como agregación plaquetaria. La técnica utilizada para evaluarla se denomina agregometría; cualquier cambio que afecte a la agregación da lugar a una inhibición, lo que alarga los tiempos de coagulación por lo que por medio de la transmisión de luz que pasa por el plasma evaluara esta función^{28,31}.

Una vez obtenido el plasma rico en plaquetas se añadirá un agonista el cuál inducirá la agregación, los agonistas que se pueden colocar es el ADP, trombina, colágeno o ristocetina, esto hará que inicie la fase de agregación reversible donde las plaquetas se van agregando haciendo que la transmisión de luz sea mayor, las plaquetas se desintegrarán si hay algún cambio, lo que reducirá la transmisión de la luz; si no hay ningún defecto, pasarán a la fase de agregación irreversible, que mejorará la transmisión de la luz³¹.

Secuenciación de Sanger

Dentro de las pruebas de laboratorio que se puede realizar para el diagnóstico de este síndrome encontramos el análisis molecular del gen LYST, a través de una secuenciación completa del gen se revelara mutaciones en este en un 90% de los pacientes, este análisis se puede realizar a través de una secuenciación de Sanger^{4,5}. Dentro de las mutaciones que ocasionan en el SCH dentro de estas están: deleciones, inserciones, variantes sin sentido. Dependiendo de la mutación y el alcance en la síntesis proteica se producirá expresiones clínicas visibles que va desde leves hasta graves³².

La secuenciación de Sanger es utilizada para la decodificación de los genes, esta técnica es de primera generación pues se utilizó para secuenciar todo el genoma humano. Actualmente se utiliza para desglosar la secuencia de fragmentos pequeños como amplicones o plásmidos. Este sistema hace uso de una PCR modificada conjunto con la electroforesis de ADN de alta resolución, lo que hace posible reconocer los distintos tamaños de un nucleótido. Para

realizar este método se necesita la hebra de ADN, un primer, nucleótidos convencionales y nucleótidos modificados (dideoxi), y la polimerasa³³.

Los nucleótidos modificados son bases, las cuales no poseen un grupo OH libre en el extremo 3', con el fin de detener a la polimerasa haciendo que la cadena se detenga, formando moléculas de distintos tamaños. La electroforesis se realiza en un capilar largo potenciando la resolución, para que el nucleótido pase por un detector el cuál reconoce el fluorocromo, estos pasarán acorde a su tamaño ejemplo el primer nucleótido que se incorpora es un modificado, luego de ser leído se reemplaza por un normal y le sigue un dideoxi y así sucesivamente hasta terminar la secuencia³³.

Los pacientes con SCH diagnosticados a través de pruebas moleculares no necesitan cumplir otros criterios clínicos para su diagnóstico. Pero si no fue diagnosticado por estos métodos debe cumplir con los siguientes parámetros como guía de diagnóstico: fiebre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia, hemofagocitosis en la medula ósea, bazo o ganglios linfáticos, actividad baja o ausente de células NK, hiperferritinemia y aumento de Sil-2r³⁴.

Microscopia óptica del cabello

Oliveira⁹ menciona que el síndrome de Chédiak-Higashi se puede diagnosticar con microscopia óptica del cabello que se realiza en el tallo piloso donde se notan gránulos de pigmento grandes, unidos en una etapa prenatal y con disminución de melanina (Anexo 6). En relación con esto, es posible inspeccionar las células de la placenta de vellosidades coriónicas en el feto para ver alguna anomalía.

La evaluación del cabello se ejecuta por diferentes métodos, las cuales se clasifican en tres categorías: no invasivos, semi invasivos e invasivos. Los métodos no invasivos se basan en la utilización de detalles importantes del paciente como la historia clínica y el examen físico. El método semi invasivo consiste en tomar un fragmento de cabello y analizarla esto permite diagnosticar problemas o patologías capilares. Y finalmente la biopsia que es invasiva se trata de obtener una pequeña parte de tejido del cuero cabelludo para estudio de su estructura y características³⁵.

La microscopia óptica del cabello es una técnica sencilla semi invasiva que se puede realizar incluso junto al paciente. Para ello, se pueden tomar muestras de dos maneras una cortando el cabello cerca del cuero cabelludo o se puede tomar con pinzas especiales para revisarlo desde la raíz. Dado que los cambios no son necesariamente un signo del trastorno, hay métodos alternativos para examinarla a fondo. Para hacerlo se colocan pocos milímetros de cabello (5-10 mm) en un portaobjetos de vidrio con poliestireno xileno de dibutilftalato (DPX). El microscopio óptico utiliza lentes que permiten aumentar la imagen entre 10 a 1000 veces³⁶.

Con esta técnica es posible estudiar problemas en la estructura del tallo o raíz del cabello, así como fracturas, nódulos, deformaciones relacionadas a anomalías capilares. Cabe señalar que es un procedimiento útil para poder diferenciarla del síndrome de Griscelli tipo 2, ya que se perciben grandes gránulos de melanina y distribuidos de manera irregular en el centro del tallo del cabello. En microscopía de luz polarizada (PLM), el cabello tiene un color blanco uniforme esto se debe a la dispersión de luz. Por otro lado, en el síndrome de Chédiak-Higashi los gránulos son más pequeñas y se distribuye por igual³⁶.

Mielograma

El mielograma es una técnica enfocada en el estudio de la medula ósea, a pesar de que su objetivo es reconocer las células del tejido, examina la citometría de flujo, pruebas citogenéticas, microbiológicas y moleculares. Este proceso sirve para investigar las patologías hematopoyéticas como mielomas, leucemias y síndromes mielodisplásicos y el SCH (Anexo 8). Asimismo, permite estudiar afecciones en la sangre que impliquen errores congénitos, daño y diseminación de las células por cáncer. Esta prueba está indicada en varias situaciones dependiendo de la clínica del individuo por esto es vital cuidar la calidad de los especímenes porque influye en el análisis citomorfológico³⁷.

Diferencias asociadas con otras patologías

Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)

Pertenece a un subgrupo de defectos de gránulos δ de las plaquetas, se demuestra un albinismo oculocutáneo, sangrados, hematomas, disfunción del sistema inmune, no obstante, en el SCH se destaca otros síntomas como la hepatoesplenomegalia, aumento de la atrofia de ganglios, trastornos del sistema inmune que compromete a los polimorfonucleares y a linfocitos NK^{25,38}.

Este síndrome es una enfermedad autosómica recesiva la cuál es poco común, su prevalencia en Puerto Rico es cerca de 1 de cada 1.800 personas convirtiéndola en común en esa región, representando así alrededor del 50% y de forma mundial corresponde a 1 de cada 500.000 a 1.000.000 en personas que no sean puertorriqueñas. El HPS exhibe cambios clínicos como hipopigmentación en la piel, los ojos y el cabello, diátesis hemorrágica secundaria a un fallo en el almacenamiento de plaquetas³⁹.

Posteriormente, puede revelar una neutropenia, colitis granulomatosa, fibrosis pulmonar, trastornos renales y cardíacos, actualmente se han documentado 11 subtipos (HPS 1-11) relacionados a distintas mutaciones genéticas (HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, BLOC1S6, AP3D1, BLOC1S5). La vida media de las personas que padecen HPS oscila de los 40 a 50 años. Motivo por el cuál su tratamiento es difícil, ya que la mortalidad de esta patología es directamente proporcional a las complicaciones aproximadamente el 70%³⁹.

El diagnóstico clínico de HPS se realiza al ver hipopigmentación de la piel y el cabello, en este sentido, hay hallazgos oculares característicos y demostración de ausencia de gránulos delta plaquetarios (cuerpos densos) en la microscopía electrónica. La identificación de variantes patogénicas bialélicas en AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, DTNBP1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5 o HPS6 confirma el diagnóstico si las características clínicas no son concluyentes⁴⁰.

Síndrome de Griscelli

Pertenece al mismo subgrupo del SCH, este posee el cabello plateado, para poder diferenciarse se realiza una microscopía del cabello, en esta afección los gránulos de melanina serán agrandados e irregulares que estarán repartidos heterogéneamente en la capa basal epidérmica, los gránulos se intercalaban en áreas con poco pigmento de melanina, por otro lado, en los pacientes con Chédiak-Higashi se disponen gránulos de melanina distribuidos homogéneamente a través de la epidermis^{34,41}.

El síndrome de Griscelli es conocido también como albinismo acompañado de deficiencia inmunológica, este es un desorden extraño y mortal en el cual se distingue una hipopigmentación. Este es caracterizado por una disfunción en el transporte de melanosomas con gránulos enormes en el tallo del cabello, lo que produce un color gris plateado con varios grados de inmunodeficiencia. Se ha clasificado en tres subtipos que se clasifican acorde de las características genéticas y moleculares debido a su similitud⁴².

Las expresiones clínicas generalmente son albinismo parcial, cabello plateado, trastornos neurológicos variables, déficit inmunológico asociado con la hepatoesplenomegalia y las infecciones recurrentes. Entre los defectos neurológicos que provoca está la hipertensión intracraneal, signos cerebelosos, hemiparesia, hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor y convulsiones. A un nivel inmunológico junto con los linfocitos NK ocasiona una reducción de la hipersensibilidad y función retardada⁴².

El diagnóstico se ejecuta generalmente entre los 4 meses y los 7 años de edad, aunque el paciente más joven diagnosticado tenía solo 6 semanas. Se realiza a través de los hallazgos clínicos y microscópicos característicos de luz, electrones y la ausencia de gránulos gigantes en los leucocitos. El examen microscópico de cabello se halla agregados de pigmentos de melanina los cuales se sitúa principalmente en la zona medular. En casi todos los casos hay una infiltración de neutrófilos y macrófagos, y puede ser detectada con una resonancia magnética cerebral⁴².

En el segundo tipo del síndrome de Griscelli se visualizan zonas hiperdensas del cerebro, dilatación ventricular y calcificaciones periventriculares, e incluso atrofia cerebral en la sustancia blanca en el tipo 1. Igualmente, se encuentra hipertrigliceridemia, niveles bajos de inmunidad celular el cuál se distingue por el índice de fitohemaglutinina no reactiva y una

prueba de derivado proteico purificado negativa. En un análisis de médula ósea hace presencia una hemofagocitosis, los exámenes de laboratorio revelan una neutropenia, trombocitopenia, anemia y ciertos pacientes poseen hipogammaglobulinemia⁴².

El estrato córneo contiene poca melanina que puede ser dada por una falla en el transporte de melanina a los queratinocitos, a nivel histológico se presencia ausencia de células de Langerhans y una distribución anormal de los grumos de melanina en la piel y no hay queratinocitos en el cabello con grumos, y la melanina tiene una distribución medular característica de la enfermedad⁴².

Tratamiento para el síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)

El tratamiento ha sido el uso de antibióticos profilácticos, aunque hoy en día no cuentan con buenos resultados en los pacientes, se aconseja el uso de ácido ascórbico, incluso aciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y colchicina. También se puede realizar un trasplante de médula ósea de alguna persona compatible, la cual no posea antígenos leucocitarios humanos (HLA), aunque esto no hace reversible los daños neuronales, afecciones cutáneas³¹.

El trasplante de células madre hematopoyéticas se utiliza para tratar ciertas características raras de la enfermedad, aliviando los efectos hematológicos, pero no los neurológicos que provocan su empeoramiento. El SCH cursa con citopenia, organomegalia y una infiltración linfocítica en la médula ósea durante su fase rápida³¹.

Un estudio realizado por Gopaal³⁴ manifiesta que el tratamiento para SCH en una etapa avanzada por HLH inducida por la infección del virus de Epstein Barr se combina etopósido, dexametasoma y ciclosporina. Se necesitan nuevos tratamientos para esta enfermedad ya que, a pesar de una mejoría después de ocho semanas, suele haber una reaparición.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Enfoque de la investigación: El enfoque de este estudio fue cualitativo, ya que se fundamenta en una revisión bibliográfica orientada al análisis e interpretación de la literatura existente sobre el síndrome de Chédiak-Higashi. Esta metodología permitió explorar y sintetizar información relevante mediante la identificación de términos clave, sin recurrir a métodos estadísticos ni al análisis cuantitativo de datos. El estudio se basa en la comprensión y descripción de los hallazgos documentados en la literatura científica, lo que reafirma su carácter cualitativo.

Tipo de investigación

Según el nivel: La investigación tuvo un nivel descriptivo, ya que se centró en la búsqueda y análisis de documentación publicada en revistas científicas y libros. Los estudios seleccionados fueron evaluados en función de su calidad y relevancia para los objetivos de la investigación, permitiendo así una descripción clara y detallada de la información disponible sobre el síndrome de Chédiak-Higashi.

Según el diseño: El diseño fue de tipo documental no experimental puesto que se fundamenta en revisión bibliográfica sobre el síndrome de Chédiak-Higashi, por lo tanto, no se manipularon las variables ni se intervino en ningún proceso, ya que solo se basó en la observación de los datos siendo una estrategia adecuada para el cumplimiento de los objetivos planteados.

Según la secuencia: La secuencia fue de tipo transversal, lo cual significa que se recolectó datos en literatura científica como PubMed, Scopus y otros, que fueron publicados en un único momento obteniendo un solo bloque de información de tiempo, cuyo fin se basó en analizar diversas fuentes sobre los avances investigativos acerca del síndrome.

Según la cronología de los hechos: Esta investigación fue de tipo retrospectivo, debido a que los datos se obtuvieron a través de informes de documentos ya investigados con anterioridad.

Población

La población de estudio quedó constituida por 101 documentos bibliográficos relacionados con la temática de investigación y publicados en bases de datos científicos como: BJHR, PubMed, NIH, Books Google, Google Académico, Rev. Digit Postgrado, Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, Acta Pediátrica, ELSEVIER, Clin Biomed Res, Pediatr Infect Vaccine, Open Access Library Journal, Hematology, transfusion and cell Therapy, Killkana Salud Y Bienestar, Repositorio Unicamp, Current Allergy & Clinical Immunology, Proquest, Instituto de Salud Pública de Chile, Int J Pathol, Universitat Politècnica de València, Repositorio Institucional UPCH, American Journal of Laboratory

Medicine, Pediatric Dermatology, Front. Immunol, Int. J. pathol., Figshare, Medical & Clinical Case Reports Journal, Journal of Medical Case Report, Journal of Medical Sciences and Health, J Ayub Med Coll Abbottabad, Sohag Medical Journal, E-book, Medigraphic, Danielt.

Muestra

Finalmente se obtuvieron 55 documentos científicos que cumplieron con los criterios de selección y que se hallan disponibles en las bases de datos recopiladas con relación al tema en estudio, donde se tomaron revistas, casos clínicos, artículos científicos, libros, entre otros, ubicados en distintas bases de datos científicas.

Criterios de inclusión

Documentación sobre el diagnóstico del síndrome de Chédiak-Higashi que se encuentren publicados en los últimos 10 años.

Artículos publicados en bases científicas como: Google Académico, Scielo, Elviesiever, Scopus, Proquest, PubMed y Revistas de Divulgación Científica.

Libros y artículos que tengan detalles sobre las causas y métodos de diagnóstico del síndrome de Chédiak-Higashi.

Criterios de exclusión

Investigaciones que no proporcionaron evidencia suficiente para respaldar una hipótesis.

Artículos que no aportan relevancia respecto al tema de estudio.

Contenidos con datos antiguos o desactualizados relacionados con el tema.

Método de estudio: Se aplicó el método teórico, ya que se desarrolló el análisis y síntesis de datos a partir de revistas científicas, libros, y documentos indexados en bases de datos científicas.

Técnicas y Procedimientos

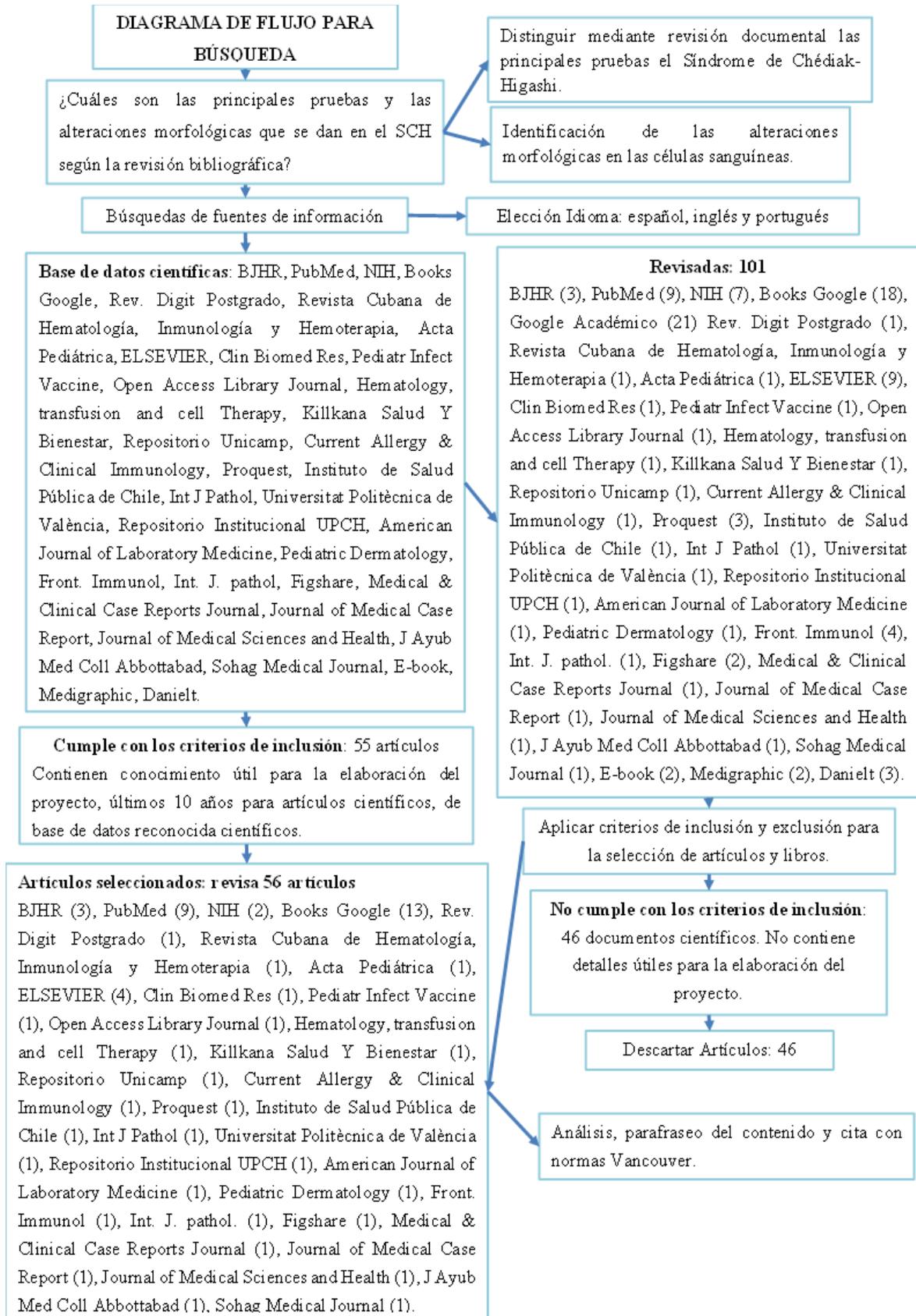
Técnica: Observación.

Procedimiento: fue la revisión de diversas bases de datos para la recolección y tratamiento de la información descriptivamente.

Procesamiento Estadístico: Se efectuó el procesamiento de datos, análisis de ideas y resultados obtenidos en las búsquedas bibliográficas con la triangulación de la información.

Consideraciones éticas: Por ser un proyecto de revisión bibliográfica no fue necesario la participación de un comité de ética, debido a que no se manipuló muestras.

Diagrama de flujo para la búsqueda de información



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno hematológico, basada en una mutación del gen *LYST* que daña a los lisosomas de las células produciendo gránulos gigantes intracitoplasmáticos de los neutrófilos. El diagnóstico de la enfermedad se basa tanto en la clínica del paciente como en los resultados de las pruebas de laboratorio.

Debido a que esta alteración tiene una baja prevalencia es necesario conocer las pruebas para su identificación, los cambios morfológicos, así como los factores de riesgo que se asocian a esta patología, esto se ha realizado por medio de una revisión de la literatura y estudios de casos clínicos sobre esta patología.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del síndrome Chédiak-Higashi y alteraciones morfológicas en células sanguíneas.

Autor	Población en estudio	Edad	Género	Manifestaciones clínicas	Alteraciones morfológicas en las células sanguíneas	Prueba
Coletti et al ¹⁰	1	11 años	Femenino	Infección urinaria, fiebre, hepatoesplenomegalia, piel pálida, cabello gris, pancitopenia.	Gránulos citoplasmáticos grandes en leucocitos, hemofagocitos.	Mielograma
Abu et al ¹⁶	1	4 meses	Masculino	Fiebre, palidez, hepatoesplenomegalia, piel con áreas hipopigmentadas, cabello gris plateado, albinismo ocular.	Grandes gránulos azurófilos dentro de los neutrófilos y ocasionales plaquetas gigantes. Linfocitos grandes con cuerpos de inclusión	Extendido sanguíneo Mielograma
Goopal et al ³⁴	1	2 años	Masculino	Convulsiones, fiebre, decoloración amarillenta de los ojos, cabello gris plateado, piel hipopigmentada, ictericia, hepatoesplenomegalia.	Gránulos grandes azurófilos en neutrófilos.	Extendido sanguíneo
Mazhar et al ⁴³	1	6 años	Masculino	Fiebre, letargo, cabello gris blanquecino, esplenomegalia.	Gránulos gigantes en neutrófilos y precursores mieloides. Células mieloides con gránulos gigantes azurófilos y actividad hemofagocítica.	Extendido sanguíneo Mielograma
Queiroz et al ⁴⁴	2	4 meses	Masculino	Fiebre, hepatoesplenomegalia, bicitopenia, cabello plateado.	Figuras de hemofagocitosis y gránulos gigantes en neutrófilos y precursores mieloides.	Mielograma

		9 meses	Masculino	Fiebre, adenopatías cervicales, convulsiones, tos, hepatoesplenomegalia, cabello gris.	Gránulos aberrantes en células de la médula ósea.	Mielograma
Boluda et al ⁴⁵	1	3 años	Femenino	Fiebre, tos, antecedente de infección respiratoria, albinismo ocular incompleto, pancitopenia.	Gránulos gigantes en neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Inclusiones purpúreas en linfocitos y en la serie granulocítica, vacuolización intensa e inclusiones púrpuras en células.	Extendido sanguíneo Mielograma
Saiz et al ¹⁸	1	3 años	Masculino	Infecciones respiratorias recurrentes, mechón de cabello blanco, hipopigmentación en la piel.	Gránulos gigantes en todos los leucocitos.	Extendido sanguíneo
Almesfer et al ⁴⁶	1	8 años	Femenino	Pigmentación anormal en la piel, hipopigmentación alrededor de ojos, hepatoesplenomegalia, citopenia.	Gránulos gigantes en todos los granulocitos	Mielograma
AlAhmari et al ⁴⁷	1	3 años	Masculino	Hepatoesplenomegalia, cabello plateado, afectación del sistema nervioso central.	Gránulos gigantes en los neutrófilos Histiocitos	Extendido sanguíneo Mielograma

Análisis e interpretación

En la tabla 1, se analizaron 10 casos clínicos sobre el síndrome de Chédiak-Higashi, las alteraciones morfológicas más comunes se encuentran en los neutrófilos, en una fase acelerada se presentan los histiocitos; en las manifestaciones clínicas de cada caso la fiebre, hepatoesplenomegalia, y el cabello gris plateado fueron las más frecuentes seguido de infecciones recurrentes. La prueba más utilizada es el mielograma presente en 7 de los 10 casos.

Es notorio la diversidad de manifestaciones clínicas que se presentan en la enfermedad, como la disminución de melanina en el cabello y ojos, así como problemas neurológicos e infecciones recurrentes lo que sugiere un déficit en el sistema inmune. Los gránulos presentes en los neutrófilos y otras células son el producto de una disfunción de los lisosomas. El mielograma y el entendido sanguíneo son dos pruebas empleadas para identificar falencias en las células sanguíneas.

Discusión

Coletti et al¹⁰ y Queiroz et al⁴⁴, concuerdan en que la linfocitosis hemofagocítica eleva la tasa de mortalidad del SCH, una enfermedad autosómica recesiva provocada por una mutación en el gen LYST. En cuanto al SCH aparte de poder producirse una fase acelerada, se determina por infecciones recurrentes, albinismo oculocútaneo, cabello gris, pueden aparecer tendencias hemorrágicas, fotosensibilidad, cambios neurológicos y defectos en la coagulación.

Abu et al¹⁶, propone que el SCH sucede por la mutación del gen LYST, actualmente, se conocen 70 variantes. Estas mutaciones ocasionan que el tallo de pelo se generan gránulos intracitoplasmáticos agrandados, al igual que los neutrófilos y plaquetas de la médula ósea. Asimismo Mazhar et al⁴³, alude que hay gránulos dentro de los neutrófilos y un 85% desarrollan una HLH.

Gopaal et al³⁴, relata que la identificación del SCH se efectúa por hallazgos en microscopía capilar y gránulos grandes en leucocitos en el extendido sanguíneo y el reconocimiento de mutaciones en el gen LYST. Cuando la enfermedad pasa a su fase acelerada en la HLH se puede encontrar pancitopenia, hemofagocitosis e infiltración marcada de órganos por linfocitos. De la misma forma AlAhmari et al⁴⁷, afirma que la complicación más grave del SCH es la HLH la cual se complica por la falta de un diagnóstico oportuno. Sus síntomas no son específicos y suelen presentarse como fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia e insuficiencia orgánica multisistémica.

De acuerdo con Boluda et al⁴⁵, el SCH es distinguido por una inmunodeficiencia y linfocitosis hemofagocítica, la morfología celular se ilustra con grandes vesículas lisosomales citoplasmáticas que están en las células granulocíticas lo que desencadena una

alteración en la regulación de los lisosomas. En el SCH los pacientes pueden tener una piel fina de color blanco plateado aparte del albinismo oculocutáneo, tendencias hemorrágicas, disfunción neurológica y las infecciones recurrentes.

Por otra parte, Saiz et al¹⁸, señala la aparición de grandes inclusiones lisosómicas en las células polinucleares en el SCH, por esta razón se puede detectar a través del extendido de sangre periférica o médula ósea. También señala que los signos y síntomas de este síndrome inician en una edad temprana, por ejemplo, albinismo oculocutáneo parcial, fotofobia, nistagmo, alteraciones de la coagulación, neurológicas variables y alteración del sistema inmune.

En cambio, Almesfer et al⁴⁶, acentúa que aunque hay situaciones en las que actualmente los neutrófilos son insuficientes, el diagnóstico se cumple en función de la presencia de gránulos grandes en los neutrófilos en un frotis sanguíneo, por lo que en su lugar se debe realizar un aspirado de médula ósea, otro examen que se puede realizar es el de microscopía del cabello donde se presencia melanina agrupada.

Tabla 2. Pruebas que se utilizaron en distintos casos clínicos para el diagnóstico del síndrome de Chédiak-Higashi.

Autor	Población en estudio	Edad	Género	Extendido de sangre periférica	Mielograma	Microscopía del cabello	Secuenciación del genoma
Peixoto, et al ¹	1	2 años	Femenino		X		
Planchet, et al ¹¹	1	2 años	Masculino	X	X	X	
Gopaal et al ³⁴	1	2 años	Masculino	X		X	
Mazhar et al ⁴³	1	6 años	Masculino	X	X		
Saiz, et al ¹⁸	1	3 años	Masculino	X			X
Medina, et al ⁴⁸	1	3 años	Masculino		X	X	X
Marin, et al ⁴⁹	1	36 años	Masculino	X			X
Cheema et al ⁵⁰	1	3 años	Femenino	X	X	X	X
Lange et al ⁵¹	1	6 semanas	Femenino		X	X	X
Sriram et al ⁵²	1	4 años	Femenino	X		X	
Total	10			7	6	6	5
Porcentaje (%)	100			70	60	60	50

Análisis e interpretación

En la tabla 2 se expone las pruebas empleadas para el síndrome de Chédiak-Higashi de 10 casos clínicos, en donde se observa que el 70% de estos reportes han utilizado extendidos de sangre periférica, seguidos con un 60% que representa el mielograma y microscopía del cabello, la prueba de secuenciación del genoma representa el 50% por su elevado costo. Con relación a la edad se encuentra variedad de edades desde las 6 semanas de nacimiento hasta los 36 años. En cuanto a la distribución por género se muestra una leve asiduidad en hombres. La prueba de extendido de sangre periférica conforma un paso crucial para el diagnóstico de la enfermedad por su alta utilidad y su bajo costo que lo convierten en accesible dentro de un contexto clínico. El mielograma y la microscopía del cabello son pruebas relevantes, ya que el mielograma permite un análisis de la morfología de las células en la médula ósea por otro lado, la microscopía del cabello muestra rasgos que distinguen el síndrome. A pesar de ser una desventaja el elevado costo de la técnica de Sanger sigue siendo una técnica de

confirmación importante cuando las pruebas mencionadas anteriormente no son concluyentes.

Es notorio mencionar que no existe una edad específica para producirse la enfermedad ya que puede aparecer en cualquier etapa de vida, a pesar de que se produce más en hombres en este análisis se requieren más estudios para poder corroborarlo.

Discusión

Peixoto et al¹, indica que el diagnóstico más confiable para la determinación de la enfermedad es encontrar gránulos agrandados en los leucocitos y otras células, en este caso se estableció la presencia de estos gránulos en el mielograma. Según Planchet et al¹¹, el síndrome de Chediak-Higashi se produce debido a la alteración del gen *LYST*, lo que produce gránulos enormes en distintas células sanguíneas, fibroblastos, y melanocitos, los cuáles son visibles en el estudio de medula ósea.

Por otra parte, Cheema et al⁵⁰ denota que en el extendido de sangre periférica los eritrocitos presentan células microcíticas hipocrómicas y existe trombocitopenia. Asimismo, Mazhar et al⁴³ y Marin et al⁴⁹, mencionan que las plaquetas están reducidas y los eritrocitos presentan anisopoiquilocitosis.

Saiz et al¹⁸, asevera que al utilizar los métodos como el extendido sanguíneo y el mielograma de pacientes con SCH se evidencia gránulos citoplasmáticos gigantes en los leucocitos, asimismo se puede realizar un diagnóstico al detectar las variantes del gen *LYST* mediante la secuenciación de Sanger, también, Sriram et al⁵², destaca que para el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad se emplea la técnica de Sanger, la cual sirve para determinar la secuencia de nucleótidos de ADN para observar mutaciones en el gen implicado.

Medina et al⁴⁸ y Gopaal et al³⁴, señalan que los pacientes con SCH en la microscopia óptica del cabello se observa granulos de color marrón distribuidos uniformemente a lo largo de todo el cabello. En cambio, Lange et al⁵¹ propone que se observa hipopigmentación de forma dispersa en la estructura del cabello.

Tabla 3. Análisis de los factores de riesgo a través del estudio de distintos casos clínicos.

Autor	Población en estudio	Edad	Género	Factor de riesgo asociado	Lugar de nacimiento
Coletti et al¹⁰	1	11 años	Femenino	Padres consanguíneos (Primos de tercer grado).	Brasil
Planchet, et al¹¹	1	2 años	Masculino	Padres consanguíneos.	Venezuela
Abu et al¹⁶	1	4 meses	Masculino	Mutación del gen LYST. Hijo único de padres no consanguíneos.	Malaysia
Boluda et al⁴⁵	1	3 años	Femenino	Padres no consanguíneos.	España
Saiz, et al¹⁸	1	3 años	Masculino	Padres consanguíneos.	España
AlAhmari et al⁴⁷	1	3 años	Masculino	Padres consanguíneos (primos hermanos)	Arabia Saudita
Cheema, et al⁵⁰	1	3 años	Femenino	Padres consanguíneos.	Pakistán
Javed, et al⁵³	1	6 años	Femenino	Padres consanguíneos.	Pakistán
Rajyalakshmi et al⁵⁴	1	6 meses	Masculino	Padres consanguíneos.	Kakinada
Zanaty et al⁵⁵	1	13 años	Femenino	Padres con relación genética	Aswan

Análisis e interpretación

En la tabla 3, se realiza un estudio de los factores de riesgo asociados al síndrome en 10 casos individuales, de los cuales la mitad pertenece al género femenino y la otra mitad al masculino, por otro lado, se puede interpretar que el 80% de los pacientes fueron diagnosticados a una edad menor o igual a la de 6 años, de la misma manera 8 de los 10 pacientes son hijos de padres consanguíneos, especialmente entre parientes cercanos; conforme a la localidad 5 de los casos pertenecen al continente asiático, 2 al continente europeo, 2 al continente latinoamericano y 1 al continente africano. Esta distribución propone que la patología no se limita a una población específica ya que puede ocurrir en cualquier lugar y etnia.

A pesar de que la consanguinidad es el factor de riesgo más habitual, un caso menciona otras ideas importantes, como la mutación genética del gen LYST lo que confirma una causa hereditaria. Se detalla de igual forma algunos casos donde los padres no son consanguíneos, indicando que puede aparecer de forma espontánea. En definitiva, la información presentada resalta el significado de evaluar a los pacientes con una historia familiar detallada y emplear

técnicas como la secuenciación del gen LYST, en casos donde es preciso comprobar la genética debido a la ausencia de padres consanguíneos.

Discusión

Coletti et al¹⁰, indica que la mortalidad del SCH aumenta al momento de desarrollar una fase acelerada la cual trata de la presencia de HLH, la cuál puede ser desencadenada por el virus de Epstein-Barr. Además, Planchet, et al¹¹, indica la aparición de la HLH se puede dar desde el nacimiento hasta el año y 6 meses, esta ocurre en el 80% de los pacientes que tienen el SCH y causa inevitablemente la muerte.

Abu et al¹⁶, señala que aunque el SCH es raro ocurre en la niñez entre los 5 y los 6 años sin prejuicios raciales. Entre más temprano aparezca la enfermedad el pronóstico empeora. Su prevalencia aún es desconocida, al momento se muestran 500 casos en el mundo. El factor de riesgo de relevancia es la consanguineidad y la alteración en el gen LYST. Sin embargo, Boluda et al⁴⁵, destaca que la patología puede ser ocasionado por una disomía uniparental, esto implica que las copias homologas de un cromosoma se heredan de un solo padre, y solamente se han descrito 3 casos que se han dado por esta alteración genética, lo cual se debe considerar como principal causa en familias no consanguíneas.

De acuerdo con esto Saiz, et al¹⁸, menciona que acorde a la heterogeneidad del síndrome hace que su prevalencia no se pueda establecer, también, la posibilidad de transmisión entre familiares varía de acuerdo al grado de relación o a su vez los padres pueden ser heterocigotos de la mutación del gen LYST, aunque han existido dos casos en los que se han dado por una disomía uniparental.

AlAhmari et al⁴⁷, sostiene que los valores de la supervivencia de pacientes con HLH que reciben tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son relativamente medios ya que esto puede variar según el acondicionamiento, como en los pacientes que son tratados previamente con emapalumab el cual actúa como un enlace para aumentar la conservación. Conjuntamente, Cheema y col⁵⁰, Javed, et al⁵³, sugieren que solamente se han reportado 500 casos, la edad media en la que se detecta la enfermedad es de 6 años, aunque la mayoría de pacientes fallecen antes de llegar a los 10 años debido a que el diagnóstico de los pacientes se lo realiza demasiado tarde aumentando así la mortalidad.

Rajyalakshmi et al⁵⁴, indica que de los más de 500 casos reportados del SCH, 10 son pertenecientes a la India, además, refiere que en este síndrome se debe tener muy en cuenta cuando son provenientes de padres consanguíneos y que dependiendo de la mutación la enfermedad puede ser leve (en adultos) o grave siendo esta última más frecuente en niños. Por el contrario Zanaty et al⁵⁵, destaca que, los pacientes con SCH suelen ser reconocidos a una edad promedio de 6 años, no viven más de diez años, también otros autores coinciden en que los pacientes con HLH tienen mayores problemas, lo que eleva su riesgo de muerte.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- El presente estudio ha logrado distinguir las alteraciones morfológicas en distintas células, principalmente en los neutrófilos, las características que generalmente se muestran en otras células leucocitarias, eritrocitos y megacariocitos son gránulos agrandados y en una fase acelerada es posible evidenciar histiocitos. Las manifestaciones clínicas más comunes son la fiebre, hepatoesplenomegalia, disminución de melanina en el cabello seguido de albinismo ocular e infecciones recurrentes.
- Se analizó las principales pruebas de diagnóstico mostrando que el extendido de sangre periférica y el mielograma son técnicas específicas para reconocer el síndrome Chédiak-Higashi. Adicional a ello, la microscopía óptica del cabello contribuye al reconocimiento de la distribución de gránulos en el tallo piloso, y la prueba de Sanger que es usada en la secuenciación del genoma para la detección de mutaciones del gen LYST proporciona la confirmación de esta enfermedad.
- Se ha determinado que el síndrome de Chédiak-Higashi se da principalmente en hijos nacidos de padres consanguíneos, además, no posee una predisposición de género, y se presenta con mayor frecuencia en ciertas regiones como el continente asiático seguido del Europeo, Latinoamericano y por último el continente africano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peixoto KA, De Menezes JPB, Gomes CGF, Botelho ZT, Cruz CS, Silva LDLR, et al. Síndrome de Chediak-Higashi: um estudo de caso abordando características, diagnóstico e evolução clínica. *Braz J Health Rev* [Internet]. 19 de septiembre de 2023 [citado 15 de octubre de 2024];6(5):22215-22. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63233>
2. Shurin MR, Shurin GV, Shurin KM. *Basic and Clinical Immunology by Names: From the Biblical Time Until the Present* [Internet]. USA: Springer Nature; 2022. 421 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Basic_and_Clinical_Immunology_by_Names/ydSkEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA55&printsec=frontcover
3. Talbert ML, Malicdan MCV, Introne WJ. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* [Internet]. julio de 2023 [citado 15 de octubre de 2024];30(4):144-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10501739/>
4. Foucar K. *Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow* [Internet]. 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2023. 950 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/SPEC_Diagnostic_Pathology_Blood_and_Bone/O9LWEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1
5. Putnam AR, Thompson KS. *Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Pediatrics* [Internet]. 2nd edition. Elsevier Health Sciences; 2022. 1020 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Diagnostic_Pathology_Nonneoplastic_Pedia/hLqjEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA1016&printsec=frontcover
6. Lichtman MA, editor. *Williams manual of hematology* [Internet]. Tenth edition. New York: McGraw Hill Education; 2022. 676 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Williams_Manual_of_Hematology_Tenth_Edit/7LmeEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&bsq=Williams+manual+of+hematology+2022&dq=Williams+manual+of+hematology+2022&printsec=frontcover
7. Bologna JL, editor. *Dermatology* [Internet]. 4 edición. España: Elsevier; 2019. Disponible en: <https://www.google.com.ec/books/edition/Dermatolog%C3%ADa/r2B5DwAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Dermatolog%C3%ADa.+4%C2%AA+Edici%C3%B3n&printsec=frontcover>

8. Ajitkumar A, Yarrarapu SNS, Ramphul K. Chediak-Higashi Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507881>
9. Oliveira PP de, Colli VC. Clinical aspects and main diagnostic methods of Chediak-Higashi syndrome. Clin Biomed Res [Internet]. 8 de diciembre de 2021 [citado 20 de enero de 2025];41(4). Disponible en: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/107792>
10. Coletti A, Luporini S, Hegg I, Pizza M, Bruniera P, Barbosa F, et al. LINFOHISTIOCILOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 7 de noviembre de 2024];43:S292. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921006404>
11. Planchet J, Russián O, Rodríguez A, Gazzotti E. El niño plateado: Síndrome de Chediak-Higashi. Rev Digit Postgrado [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 15 de octubre de 2024];12(1). Disponible en: <https://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013831008/1013831008.pdf>
12. Castro BC, Santovenia JMB, Sánchez MAP, Duharte AB, Rodríguez RJR. Síndrome de Béguez-Steinbrinck-Higashi: un nuevo epónimo para el síndrome de Chediak-Higashi. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019;35(2):954. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v35n2/1561-2996-hih-35-02-e954.pdf>
13. Meeths M, Bryceson YT. Genetics and pathophysiology of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr [Internet]. 2021 [citado 22 de enero de 2025]; Disponible en: <https://core.ac.uk/reader/519746736>
14. Means R, Rodgers G, Glader B, Arber DA, Appelbaum FR, Dispenzieri A, et al. Wintrobe's Clinical Hematology [Internet]. 15th Edition. Vol. 1. Mexico: Lippincott Williams & Wilkins; 2023. 2544 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Wintrobe_s_Clinical_Hematology/qxHAEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PT3453&printsec=frontcover
15. Arruda JAA, Sousa-Neto SS, Abreu LG, Schuch LF, Souza VG, Alves TVL, et al. Oral manifestations of Chediak-Higashi syndrome: A systematic review. Dis Mon [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 9 de diciembre de 2024];69(1):101356. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502922000402>
16. Abu Bakar A, Shunmugarajoo H, Nachiappan JP, Ismail IH. Variants of LYST and Novel STK4 Gene Mutation in a Child With Accelerated Chediak Higashi Syndrome.

- Pediatr Infect Vaccine [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 21 de enero de 2025];31(1):122-9. Disponible en: <https://doi.org/10.14776/piv.2024.31.e14>
17. Chaitanya KV. Diagnostics and Gene Therapy for Human Genetic Disorders [Internet]. First edition. USA: CRC Press; 2022. 345 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Diagnostics_and_Gene_Therapy_for_Human_G/C4-hEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=0
 18. Saiz-Sierra L, Marull Arnall A, Nieto-Moragas J, Deulofeu M, Jiménez Romero O, Mademont I, et al. Detección de inclusiones citoplasmáticas gigantes en un paciente pediátrico con infecciones recurrentes: a propósito de un caso. Adv Lab Med [Internet]. [citado 21 de enero de 2025];5(2):226-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11206182/>
 19. Boudarbala H, Bouhmidi M, Ghanam A, Ouali AE, Rkain M, Babakhouya A, et al. Chediak-Higashi Syndrome: A Review of 3 Cases. Open Access Libr J [Internet]. 4 de abril de 2023 [citado 22 de enero de 2025];10(4):1-8. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=124178>
 20. Gabriel G, Pedro H, Silva T, Feitosa A, Azevedo A, Sousa A, et al. CHEDIAK HIGASHI COM EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA: RELATO DE CASO. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.htct.com.br/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X2531137919001770>
 21. Bravo Arcos MB, Muñoz Moscoso MP, Benavides Cordero ME, Chacha Coronel PA, Bermeo Pacheco PHB. Revisión bibliográfica sobre Albinismo Oculocutáneo y Ocular. Kill Salud Bienestar [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 22 de enero de 2025];7(2):61-80. Disponible en: https://killkana.ucacue.edu.ec/index.php/killcana_salud/article/view/979
 22. Almeida AB de. Caracterização do perfil proteômico de fibroblastos gengivais a partir de pacientes com Síndrome de Chediak-Higashi clássica e atípica [Internet]. [s.n.]; 2021 [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/1162042>
 23. Mehta AB, Winchester B. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide [Internet]. 2nd edition. John Wiley & Sons; 2022. 340 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Lysosomal_Storage_Disorders/BW96EAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA264&printsec=frontcover
 24. Buldeo S, Pillay A, Chateau AV, Dube -Pule Anele, Naicker T. Chediak-higashi syndrome: a novel mutation. Curr Allergy Clin Immunol [Internet]. marzo de 2024

- [citado 20 de enero de 2025];37(1):11-3. Disponible en: <https://journals.co.za/doi/abs/10.10520/ejc-caci-v37-n1-a3>
25. Órgano de Difusión de la Sociedad Argentina de Hematología. Hematología [Internet]. Vol. 22. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2018. 351 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=vxuDDwAAQBAJ>
 26. Torrelo A. Schachner and Hansen's Textbook of Pediatric Dermatology: Two Volume Set [Internet]. 5 th. UK: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2022. 2190 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=ky1EAAAQBAJ>
 27. Lattao R, Rangone H, Llamazares S, Glover DM. Mauve/LYST limits fusion of lysosome-related organelles and promotes centrosomal recruitment of microtubule nucleating proteins. Dev Cell [Internet]. 5 de abril de 2021 [citado 2 de febrero de 2025];56(7):1000-1013.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024676/>
 28. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. Mosby. Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2023. 1083 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=WtOuEAAAQBAJ>
 29. Muhammad S, Farman A, Syed H, Asaad R, Awais A, Babar S, et al. Blood cell image segmentation and classification: a systematic review [Internet]. [citado 24 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2921293676/69508BECDF114C31PQ/7?accountid=36757&sourcetype=Scholarly%20Journals>
 30. Retamales E, Manzo V. RECOMENDACIONES PARA LA TINCIÓN DEL FROTIS SANGUÍNEO [Internet]. Instituto de salud Pública del gobierno de Chile; 2018. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/RECOMENDACIONES%20PARA%20LA%20TINCIÓN%20DEL%20FROTIS%20SANGUÍNEO.pdf>
 31. Esper RC, Negreira SMC. Tópicos selectos en hemostasia y coagulación en el enfermo grave [Internet]. Editorial Alfil; 2023. 308 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=cKHIEAAAQBAJ>
 32. Mehmood Y, Khan S, Wahid QA, Paracha I, Ali A, Ahmad N, et al. Chediak Higashi Syndrome – Too little, too late? Int J Pathol [Internet]. 21 de noviembre de 2018 [citado 20 de enero de 2025];156-60. Disponible en: <https://www.jpathology.com/index.php/OJS/article/view/304>
 33. Cardona Serrate F. Introducción a la biología molecular. La PCR y la secuenciación de Sanger. 5 de junio de 2024 [citado 4 de diciembre de 2024]; Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/204731>

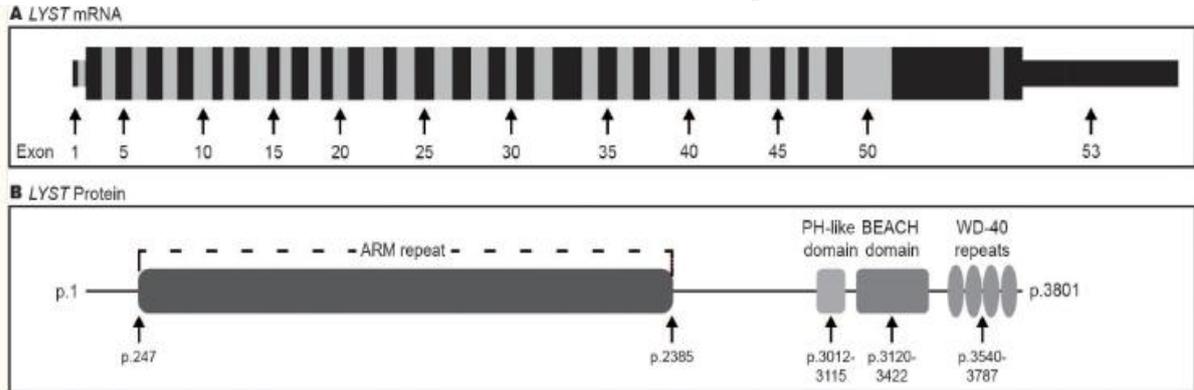
34. Gopaal N, Sharma JN, Agrawal V, Lora SS, Jadoun LS. Chediak-Higashi Syndrome With Epstein-Barr Virus Triggered Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 13 de noviembre de 2020;12(11):e11467. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329964/>
35. Arostegui Aragon F. Determinación del porcentaje de cabellos en catagen-telogen en el tricograma de pacientes mayores de 18 años sin alopecia, en un hospital público de Lima-Perú, durante el período de mayo-julio 2018. 2019 [citado 2 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6655>
36. Bhattarai D, Banday AZ, Sadanand R, Arora K, Kaur G, Sharma S, et al. Hair microscopy: an easy adjunct to diagnosis of systemic diseases in children. *Appl Microsc* [Internet]. 29 de noviembre de 2021 [citado 2 de febrero de 2025];51:18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8630179/>
37. Hajar S, Zahrae LF, Hicham Y, Mustapha AA, Mohamed C. The Role of Myelogram in Diagnosis of Malignant Hemopathies. *Am J Lab Med* [Internet]. octubre de 2021 [citado 2 de febrero de 2025];6(5):70-6. Disponible en: <https://www.sciencepg.com/article/10.11648/j.ajlm.20210605.11>
38. Montoliu L. El albinismo [Internet]. Primera. Los Libros De La Catarata; 2019. 91 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=KBXADwAAQBAJ>
39. Sá JF de, Freitas YJF de, Amorim GE, Franco NR, Nakao RL, Kakumoto MA, et al. Síndrome de Hermansky - Pudlak : Hermansky-Pudlak Syndrome. *Braz J Health Rev* [Internet]. 13 de septiembre de 2022 [citado 20 de enero de 2025];5(5):18559-66. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/52053>
40. Introne WJ, Huizing M, Malicdan MCV, O'Brien KJ, Gahl WA. Hermansky-Pudlak Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2023 [citado 20 de enero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
41. Ridaura-Sanz C, Durán-McKinster C, Ruiz-Maldonado R. Usefulness of the skin biopsy as a tool in the diagnosis of silvery hair syndrome. *Pediatr Dermatol* [Internet]. noviembre de 2018;35(6):780-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.13624>
42. Brito HKM, Melo RCG de, Sousa YM de, Lima GT, Santos LB de M, Silva MN, et al. A rara síndrome de Griscelli, uma breve revisão literária / Rare Griscelli syndrome: a brief literary review. *Braz J Health Rev* [Internet]. 5 de abril de 2021 [citado 20 de

- enero de 2025];4(2):7139-46. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/27612>
43. Mazhar N, Minhas AM, Nasir A, Insari R, Imran A. Case Report: Chediak Higashi Syndrome with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Pathol* [Internet]. 2024 [citado 31 de enero de 2025];22(2):96-100. Disponible en: <https://www.jpathology.com/index.php/OJS/article/view/895/500>
 44. Queiroz G, Silva L, Marques T, Bezerra D, Fernandes I, Emerenciano A, et al. SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI: SÉRIE DE CASOS. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2024 [citado 21 de enero de 2025];46:S707. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924015207>
 45. Boluda-Navarro M, Ibáñez M, Liquori A, Franco-Jarava C, Martínez-Gallo M, Rodríguez-Vega H, et al. Case Report: Partial Uniparental Disomy Unmasks a Novel Recessive Mutation in the LYST Gene in a Patient With a Severe Phenotype of Chédiak-Higashi Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 31 de marzo de 2021 [citado 21 de enero de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.625591/full>
 46. Almesfer A, Alradhi S, Alamr F, AlSaiary M. Management of Severe Neutropenia in a Child With Chediak-Higashi Syndrome Using Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF): A Case Report. *Cureus* [Internet]. [citado 2 de febrero de 2025];15(11):e49010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10726976/>
 47. AlAhmari A, Khogeer H. Successful use of emapalumab in refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with Chédiak–Higashi syndrome: a case report. *J Med Case Reports* [Internet]. 29 de marzo de 2023 [citado 2 de febrero de 2025];17(1):113. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13256-023-03808-1>
 48. Medina-Castillo IN, Cruz-Osorio RM, Ramírez-Melo JL, Soto-Chávez V, Santoyo-Cueva J, Nuñez-Nuñez ME, et al. Reporte de caso: Síndrome de Chediak-Higashi con linfohistiocitosis hemofagocítica por Epstein Barr Virus. 20 de diciembre de 2021 [citado 21 de enero de 2025]; Disponible en: https://figshare.com/articles/poster/Reporte_de_caso_S_ndrome_de_Chediak-Higashi_con_linfohistiocitosis_hemofagoc_tica_por_Epstein_Barr_Virus/17295509/2
 49. Marin-Neto M, Barbosa P, Gonçalves L, Santiago S, Souza C, Silva V, et al. SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI: UM RELATO DE CASO. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2024 [citado 21 de enero de 2025];46:S131. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924005534>

50. Cheema N, Jamil H. A Chronicle of Survival: A Case Study of Chediak Higashi Syndrome with Good Outcome in Pakistan. *Med Clin Case Rep J* [Internet]. 26 de septiembre de 2024 [citado 22 de enero de 2025];2(3):472-4. Disponible en: <https://urfjournals.org/open-access/a-chronicle-of-survival-a-case-study-of-chediak-higashi-syndrome-with-good-outcome-in-pakistan.pdf>
51. Lange M, Linden T, Müller HL, Flasskuehler MA, Koester H, Lehmborg K, et al. Primary haemophagocytic lymphohistiocytosis (Chédiak-Higashi Syndrome) triggered by acute SARS-CoV-2 infection in a six-week-old infant. *Br J Haematol* [Internet]. octubre de 2021 [citado 2 de febrero de 2025];195(2):198-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444802/>
52. Sriram R, Gowda HH, Okade R, Bha M, Varma K. Chediak–Higashi syndrome – A Rare Case Report. *J Med Sci Health* [Internet]. 10 de junio de 2020 [citado 2 de febrero de 2025];06(01):30-2. Disponible en: https://sciresol.s3.us-east-2.amazonaws.com/srs-j/jmsh/pdf/vol6/issue1/07_JMSH_06_CR.pdf
53. Javed O, Bushra K, Naveed S, Anila A. HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS - A PRESENTATION OF ACCELERATED PHASE OF CHEDIAK HIGASHI SYNDROME; CASE REPORT AND CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW. *ResearchGate* [Internet]. 2024 [citado 22 de enero de 2025];36(2). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/382871161_HEMOPHAGOCYTIC_LYMPHOHISTIOCYTOSIS_-_A_PRESENTATION_OF_ACCELERATED_PHASE_OF_CHEDIAK_HIGASHI_SYNDROME_CASE_REPORT_AND_CLINICOPATHOLOGICAL_REVIEW
54. Rajyalakshmi R, Kusa Raju P. Role of Morphology in the Diagnosis of an Unsuspected Case of Chediak-Higashi Syndrome: A Case Report. *Cureus* [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025];16(12):e75128. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11700029/>
55. Zanyat M, ElHenawy O. A rare case of Chediak Higashi syndrome first presented by HLH and aggravated by SLE activity and viral infections. *Sohag Med J* [Internet]. 26 de marzo de 2023 [citado 2 de febrero de 2025];0(0):0-0. Disponible en: https://smj.journals.ekb.eg/article_292172.html

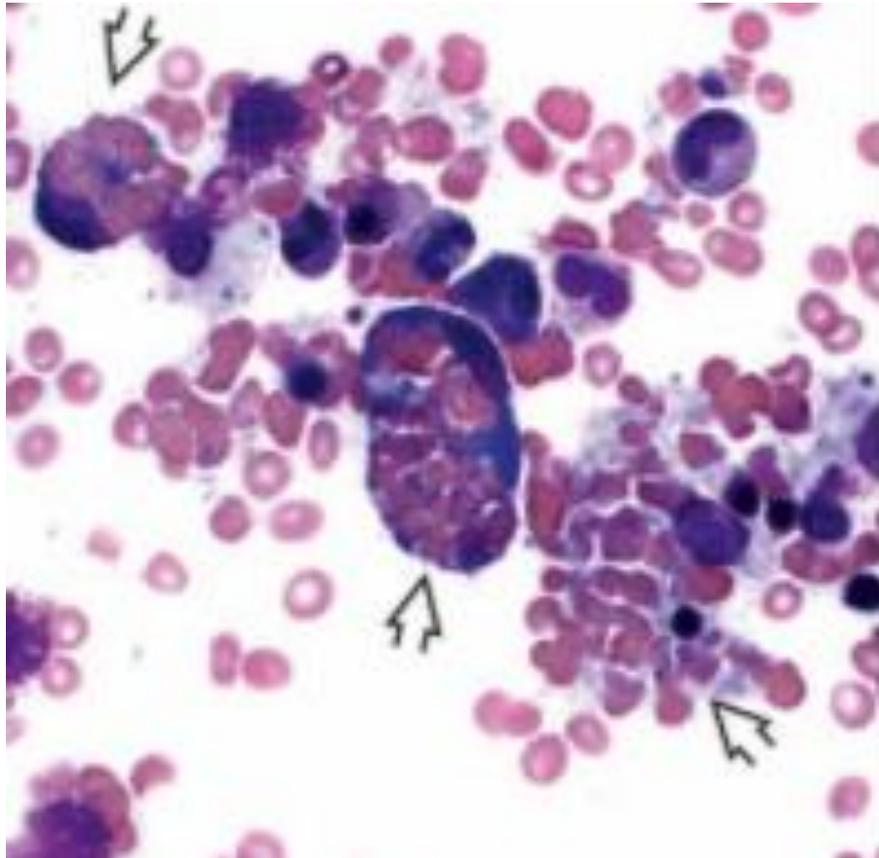
ANEXOS

Anexo 1 Gen *LYST*. (A) *LYST* mRNA, (B) proteína *LYST*.



Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10501739/>

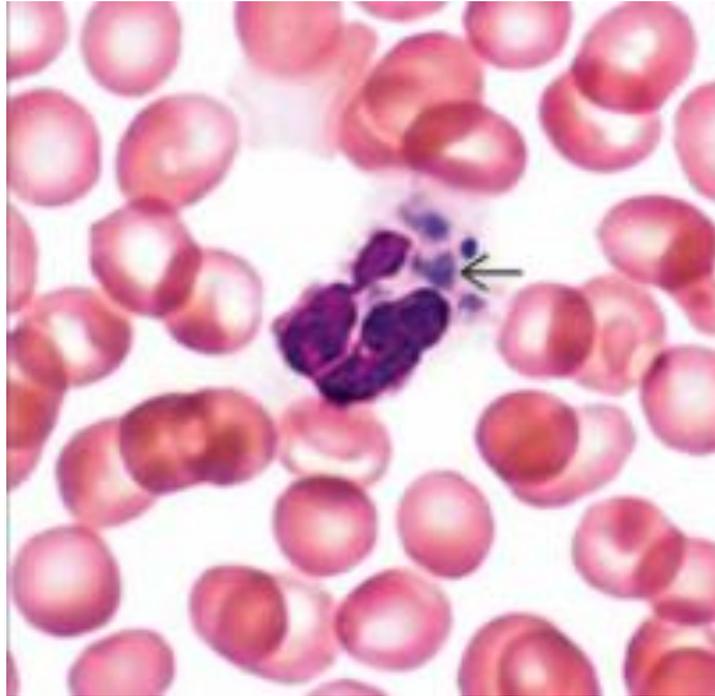
Anexo 2 Hemofagocitosis en fase acelerada.



Fuente:

https://www.google.com.ec/books/edition/Diagnostic_Pathology_Nonneoplastic_Pedia/hLqjEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA1016&printsec=frontcover

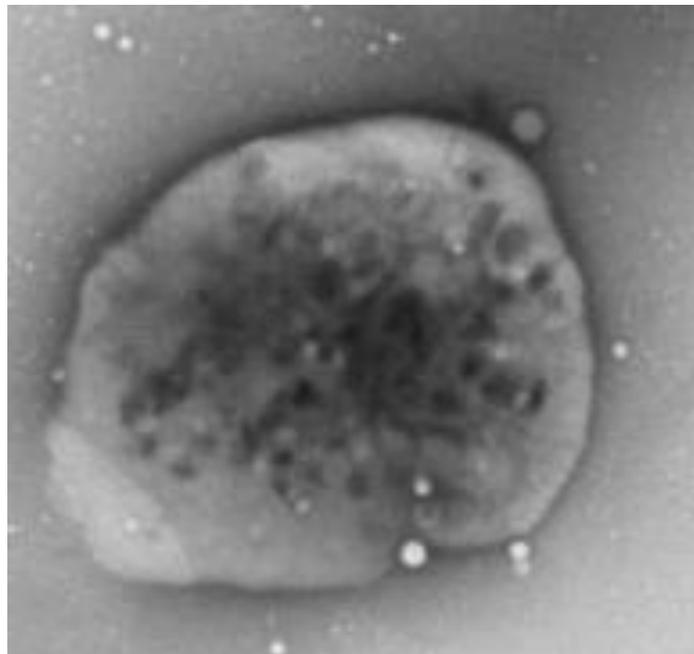
Anexo 3 Neutrófilos con gránulos gigantes.



Fuente:

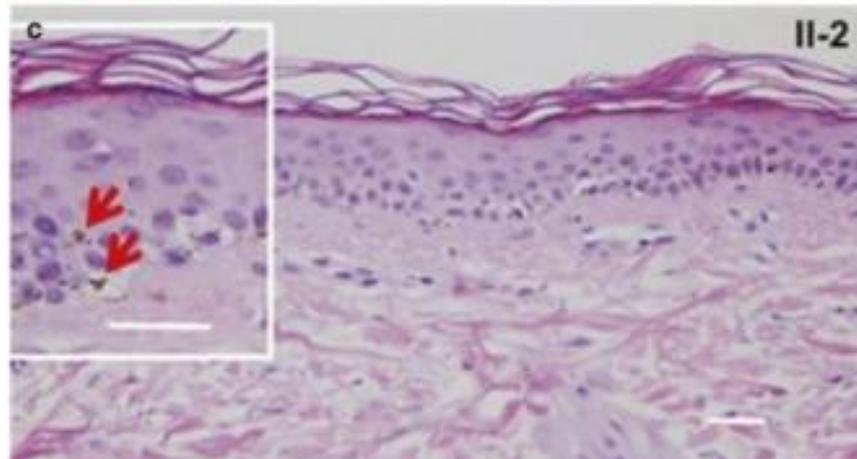
https://www.google.com.ec/books/edition/Diagnostic_Pathology_Nonneoplastic_Pedia/hLqjEAAAOBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA1016&printsec=frontcover

Anexo 4 Plaquetas con déficit de gránulos densos.



Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10501739/>

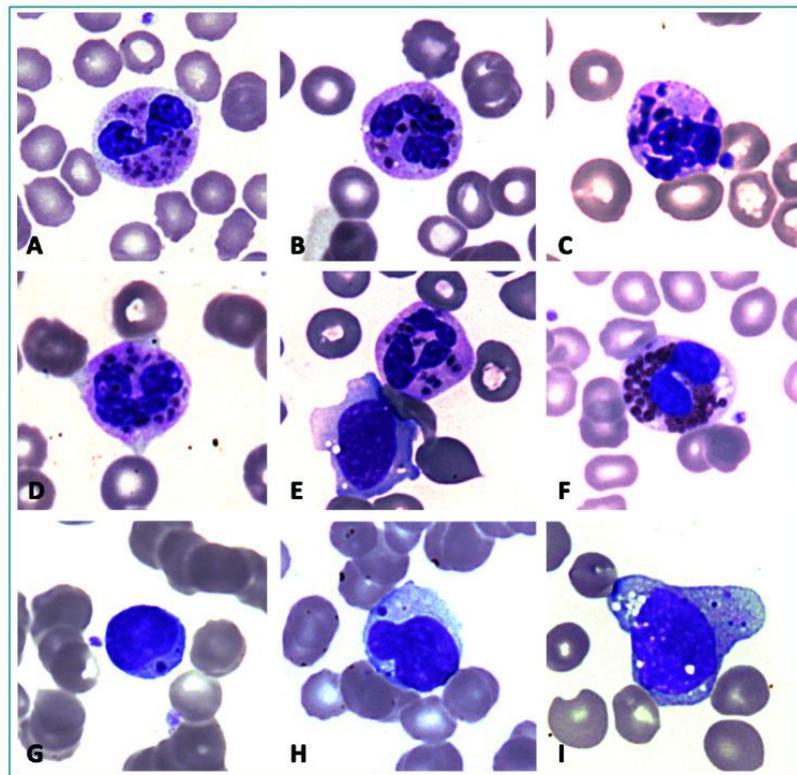
Anexo 5 Melanosomas gigantes en la epidermis aplanada.



Fuente:

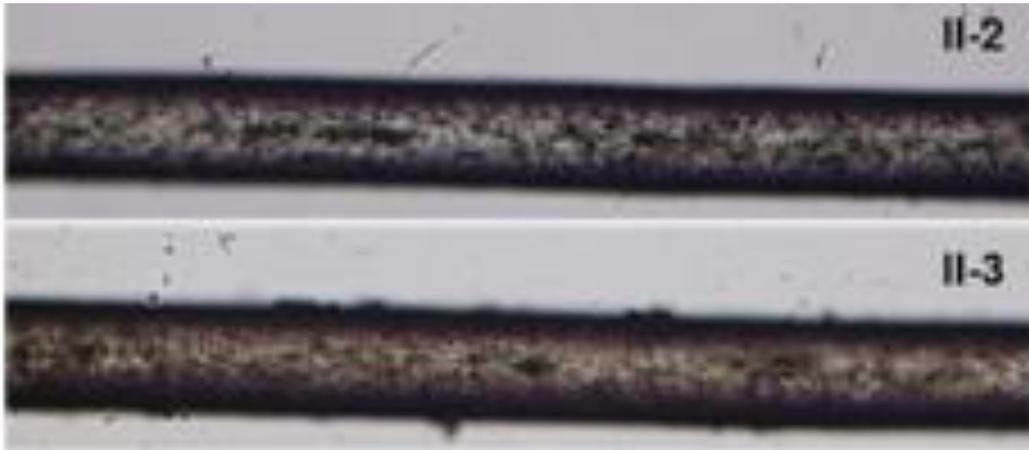
https://www.google.com.ec/books/edition/Atlas_of_Pigmentary_Skin_Disorders/rdSkEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA55&printsec=frontcover

Anexo 6 Alteraciones en células sanguíneas. Gránulos gigantes en neutrófilos (A-E), gránulos gigantes en eosinófilos (F), basófilos, linfocitos (E, G, H) y monocitos (I).



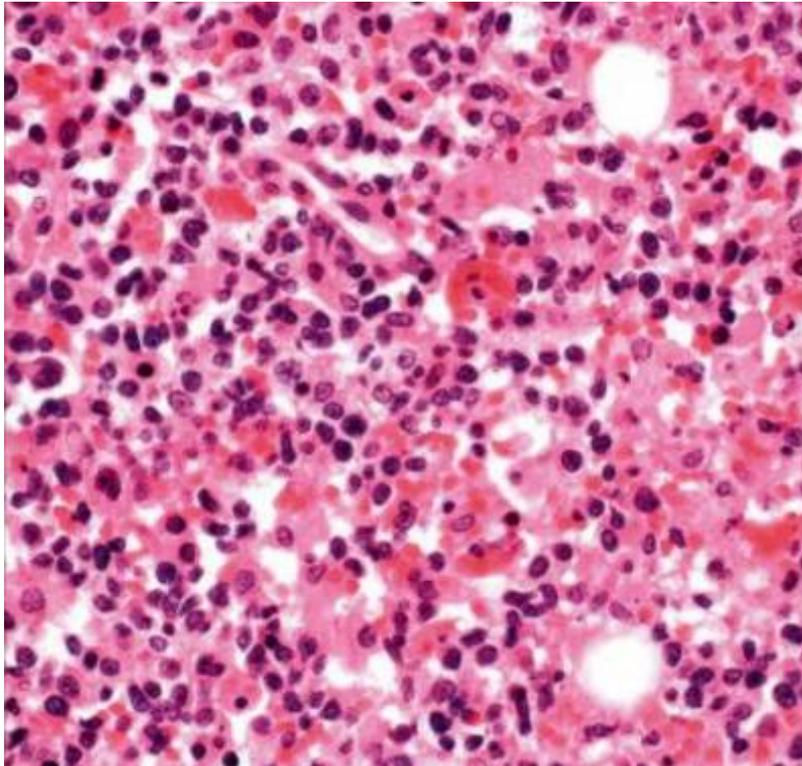
Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927889/>

Anexo 7 Microscopia óptica del cabello.



Fuente: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/107792>

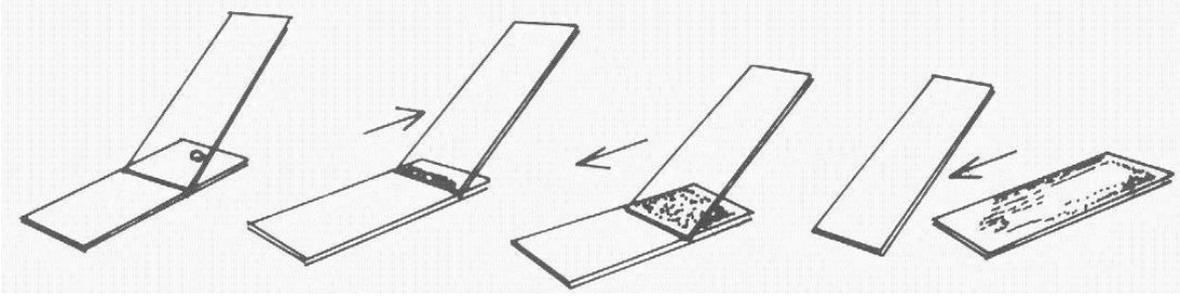
Anexo 8 Aspirado de médula ósea en fase acelerada.



Fuente:

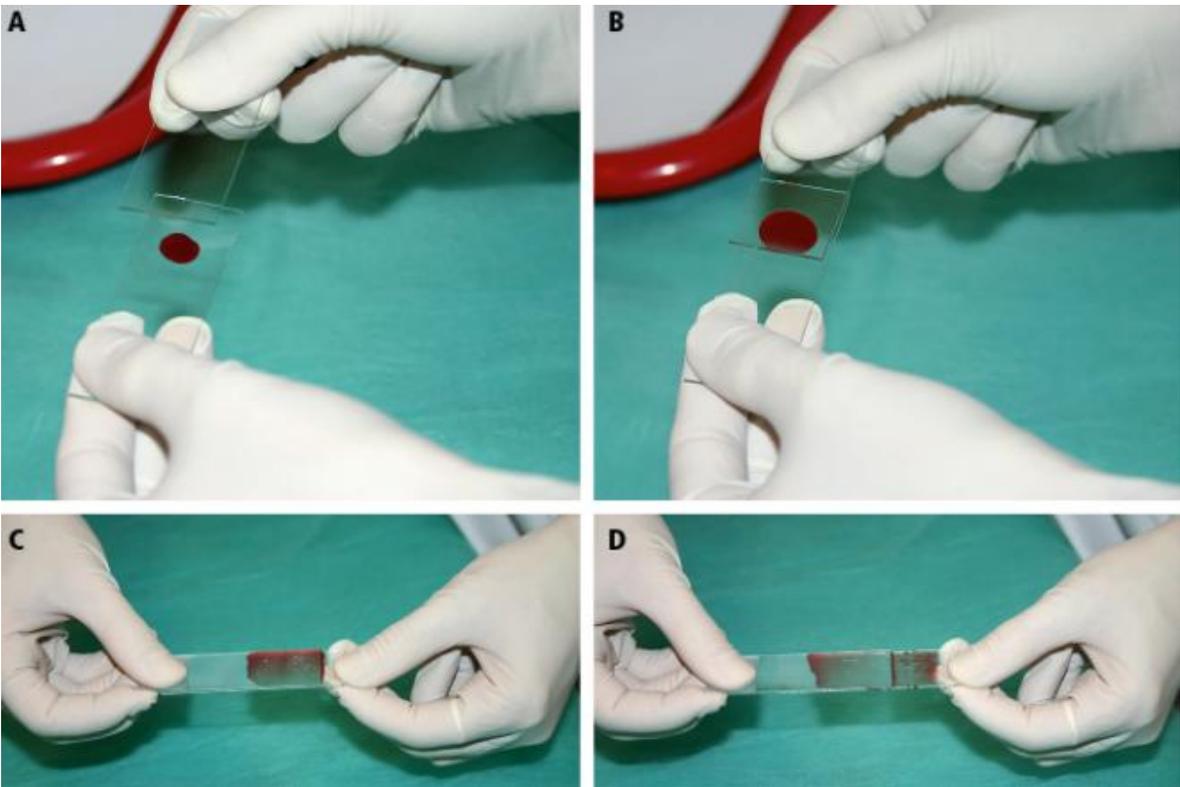
https://www.google.com.ec/books/edition/Diagnostic_Pathology_Nonneoplastic_Pedia/hLqjEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Chediak+higashi&pg=PA1016&printsec=frontcover

Anexo 9 Extendido de sangre periférica.



Fuente: <https://www.uv.mx/qfb/files/2020/09/Guia-de-Hematologia-Laboratorio.pdf>

Anexo 10 Mielograma



Fuente: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.IV.24.22.>