



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

---

---

**ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL  
SÍNDROME DE CHÉDIAK HIGASHI**

**TESINA**

Que para obtener el Título de:  
**CIRUJANA DENTISTA**

*Presenta:*

**LETICIA LANDÍN SÁNCHEZ**

*Vo. Bo. [Signature]*  
DIRECTORA: MTRA. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO, D. F.

2005

m349822

**A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme permitido formar parte de la comunidad universitaria y haber forjado mi futuro.**

**A mi Directora de tesina, Mtra. Amalia Cruz Chávez por su dedicación y paciencia, en la elaboración de este trabajo. Gracias.**

**A mi Abuela, Sra. Vicenta Quiróz Cortes por el cariño, motivación y apoyo que me brindo siempre. Le dedico este trabajo en recuerdo al ejemplo de esfuerzo y trabajo que me inculcó.**

**A mis padres y hermanas, por el apoyo incondicional de toda la vida y por estar conmigo en los momentos que más los necesito.**

**A mis hijos Ana, Israel, e Irán por el apoyo y comprensión durante este largo camino; son el impulso mi vida. Los amo.**

**A mi amigo, Felipe Ocampo T. Por brindarme su amistad incondicional durante estos años. Gracias.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Leticia Landín Sánchez

FECHA: 31/OCTUBRE/08

FIRMA: Leticia Landín Sánchez

## ÍNDICE

### INTRODUCCIÓN

### CAPÍTULO 1

<b>SÍNDROME DE CHÉDIAK HIGASHI</b>	<b>Pág.</b>
1.1 Definición.....	8
1.2 Etiología.....	9
1.3 Epidemiología.....	10
1.4 Factores genéticos.....	17
1.4.1 Enfermedades de herencia autosómica recesiva.....	17
1.4.2 Albinismo .....	19
1.4.3 Albinismo oculocutáneo.....	21
1.4.4 Síndromes complejos que incluyen albinismo.....	22

## **CAPÍTULO 2**

<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS NEUTRÓFILOS</b>	<b>Pág.</b>
2.1 Generalidades.....	26
2.2 Función de los neutrófilos.....	27
2.3 Función secretora del neutrófilo y destrucción hística.....	28
2.4 Granulopoyesis del neutrófilo.....	30
2.5 Deficiencia en la adhesión leucocitaria.....	34
2.6 Eliminación intracelular de microorganismos por neutrófilos.....	35

## **CAPÍTULO 3**

**Pág.**

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CHÉDIAK HIGASHI**

3.1 Manifestaciones sistémicas.....	38
3.2 Manifestaciones bucales.....	39
3.3 Manifestaciones periodontales.....	41

## **CAPÍTULO 4**

<b>MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO</b>	<b>Pág.</b>
4.1 Diagnóstico.....	48
4.2 Diagnóstico diferencial.....	50
4.3 Resultados de laboratorio.....	51

## **CAPÍTULO 5**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>Pág.</b>
5.1 Tratamiento sistémico.....	54
5.1.1 Terapia con gammaglobulina.....	54
5.1.2 Transplante alogénico de médula espinal.....	56
5.2 Tratamiento odontológico.....	56
5.3 Pronóstico.....	57
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>60</b>

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis agresiva es una característica frecuente en algunas enfermedades hereditarias o genéticas.

Trastornos heredados como el síndrome de Chédiak Higashi subrayan la importancia de los fagocitos competentes en la defensa contra las infecciones periodontales. Las alteraciones inmunológicas vinculadas con estos síndromes son importantes y los pacientes sufren en general infecciones sistémicas además de periodontitis agresiva.

El síndrome de Chédiak Higashi es una enfermedad hereditaria caracterizada por la disfunción de los melanocitos, polimorfonucleares, además de plaquetas y linfocitos T.

Las características del síndrome de Chédiak Higashi nos obliga a pensar, que los pacientes con este padecimiento deben presentar una enfermedad periodontal muy agresiva, ya que tienen alteraciones en los polimorfonucleares.

De tal manera que mi inquietud al realizar este trabajo es saber como están relacionados el síndrome de Chédiak Higashi y la enfermedad periodontal y así conocer el manejo sistémico y odontológico de estos pacientes.

**CAPÍTULO 1.**  
**SÍNDROME**  
**DE**  
**CHÉDIAK HIGASHI**

## SÍNDROME DE CHÉDIAK HIGASHI

### 1.1 Definición

El síndrome de Chédiak Higashi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de gránulos gigantes contenidos en los leucocitos y otras células. Se manifiesta en forma de albinismo oculocutáneo parcial, fotofobia, infecciones piógenas frecuentes, linfadenopatía, y muerte prematura.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Es común que se observen gránulos anormales en células tubulares, en células nerviosas y fibroblastos. Los gránulos anormales que se observan en los granulocitos de la sangre originan neutrófilos con capacidad bactericida y quimiotáctica disminuida. La anomalía en la actividad bactericida es causada por la insuficiencia de las enzimas lisosómicas.

Este síndrome se describió por primera vez en 1943 por Beguez –Cesar, pero adquirió su nombre 10 años después por Chédiak en 1952, y Higashi en 1954. Sato en 1955 publicó una serie de características similares entre los casos publicados por Chédiak y Higashi y desde entonces se le conoce con el epónimo de Chédiak Higashi.<sup>2</sup>

Una hipótesis unitaria de las aberraciones funcionales de este síndrome es que la fluidez anormal de la membrana conduce a una fusión incontrolada de las granulaciones y a otros defectos como la función de la fagocitosis; en



los linfocitos, células naturales asesinas, que contribuyen a una predisposición a las infecciones.<sup>5,6</sup>

## 1.2 Etiología

La etiología del síndrome Chédiak Higashi es hereditaria. Estudios recientes han sugerido que los lisosomas y los melanosomas tal vez se originan por vía intracelular; de esta forma es probable que el síndrome resulte del defecto de una proteína requerida para la génesis normal, estructura y función de una variedad de organismos intracelulares como son los melanosomas, lisosomas y gránulos secretores intracelulares.

El síndrome de Chédiak Higashi se hereda como una enfermedad autosómica recesiva, el principal defecto se encuentra en el gen *LYST* (regulador de tráfico lisosomal), el cual es el responsable de esta alteración.<sup>2,5</sup>

Es una característica frecuente en la mayoría de los trastornos hereditarios o genéticos, que se agrupan según los defectos protéicos o bioquímicos resultantes, los alelos podrían afectar la función de las células fagocíticas inmunitarias o la estructura de los epitelios del tejido conectivo o del mismo diente.<sup>6</sup>

Se ha identificado el gen específico o defecto del tejido causante de este desorden, los trastornos heredados como el síndrome de Chédiak Higashi subrayan la importancia de los fagocitos competentes, en la defensa contra las infecciones periodontales.

Los defectos inmunológicos vinculados con este síndrome son profundos, y los pacientes sufren, en general; infecciones sistémicas además de periodontitis. Aunque los alelos mutantes causantes de este síndrome pueden ser raros.

Cuando existen pocas moléculas, las células no pueden adherirse al endotelio y un componente importante de la respuesta inmunitaria celular queda comprometido.

Los pacientes con deficiencias heredadas en las moléculas de adhesión leucocitaria tienen un alto riesgo de sufrir alteraciones inmunológicas. Hasta la fecha hay dos formas heredadas en la deficiencia de adhesión leucocitaria, cada una de las cuales afecta a una molécula diferente de adhesión.

### **1.3 Epidemiología**

Se presenta en infantes después del nacimiento, en los cuales la característica más sobresaliente es una hipopigmentación anormal de la piel, pelo y ojos. La edad promedio de vida es de seis años; algunos pacientes llegan a vivir hasta la segunda o tercera década. Se sabe que los padres son consanguíneos de niños con este síndrome en un 48%.

Se presenta neutropenia, nistagmus, neuropatía periférica progresiva y se observa en los ganglios, bazo, hígado y médula ósea infiltración de células linfohistiocíticas.

El paciente con éste síndrome presenta defectos de almacenamiento plaquetario, que forma parte de defectos sistémicos en el empaquetamiento de gránulos neutrofilicos, presentando con facilidad hematomas, hemorragias y un tiempo de coagulación prolongado.

El paciente con síndrome de Chédiak Higashi presenta fiebre e infecciones que involucran piel, tracto respiratorio y pulmones.

Este síndrome es mortal y está asociado con albinismo oculocutáneo, infecciones bacterianas recurrentes, inclusiones leucocitarias masivas (lisosomas gigantes), desarrollo de pancitopenia, hepatoesplenomegalia y una posible predisposición a desarrollar linfoma maligno.

### **Casos clínicos**

#### **Caso 1.**

Se reportó un caso clínico en el departamento de pediatría de la Universidad de Gifu, Escuela de Medicina: niña de cinco años diagnosticada con Síndrome Chédiak Higashi, la cual presentaba albinismo oculocutáneo parcial. Al análisis de sangre se observaron gránulos gigantes en los leucocitos, la actividad quimiotáctica de los neutrófilos se encontraba disminuida, la fagocitosis era normal pero las células NK (células naturales asesinas) presentaban una reducción al 5%.

La historia clínica reveló infecciones recurrentes del tracto respiratorio. El examen bucal reveló inflamación gingival, sin embargo no recibió tratamiento, sólo instrucciones detalladas de higiene dental.<sup>19</sup>

## **Caso 2.**

Se tiene el reporte de un caso clínico, en el cual se presenta un joven de 14 años, es el segundo hijo de una familia de 4. Acude a consulta por presentar cuadros de inflamación gingival aguda, hemorragia y movilidad de todas las piezas dentarias. Sus padres aseguraron no ser consanguíneos.<sup>19</sup>

Se llevaron a cabo extensas investigaciones para identificar el mecanismo etiopatogénico de ésta manifestación periodontal. La primera evidencia se estableció por un análisis sanguíneo y un estudio estructural y ultra estructural de los tejidos periodontales.

La función de los neutrófilos y sus interacciones con las bacterias subgingivales permite considerar la relación entre una enfermedad de inmunodeficiencia genética y la periodontitis agresiva en pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi.

Su inmunidad no era normal, sus padres y hermanos no presentaban enfermedad periodontal. Nunca se había realizado el diagnóstico de su inmunidad defectuosa. En la historia clínica se revelaron antecedentes, que a la edad de cuatro años fue enviado a una unidad pediátrica, donde se le diagnosticó una polialveolitis infantil que afectó la mayoría de los dientes, y pérdida espontánea desde los dos años.

La dentición permanente se caracterizaba por presentar periodontitis agresiva que provocó movilidad dentaria considerable, con características

inflamatorias. Ninguno de los dientes restantes mostró caries dental o había sido tratado alguna vez. Se observó adenopatía submaxilar, displasia del esmalte y manchas opalescentes en el canino superior derecho y el primer premolar.

Presentaba movilidad de III y IV grado, su higiene bucal era mala, con placa dental abundante y formación de cálculo. El sangrado gingival se originaba al menor estímulo, presentaba inflamación aguda generalizada, que se extendía hasta la línea mucogingival. La recesión gingival estaba asociada a bolsas periodontales de 10mm de profundidad.

El examen funcional oclusal reveló maloclusión secundaria a la pérdida de dientes, diastemas y migración dental.<sup>19</sup>

### **Resultados de laboratorio**

En los exámenes realizados se reveló neutropenia. La fórmula de células blancas era normal, los estudios también revelaron un alto nivel de fosfatasa alcalina, el nivel de colesterol era bajo. El examen oral de prueba de hiperglucemia reveló una tolerancia reducida a la glucosa.

La electroforesis de proteínas sanguíneas reveló un nivel aumentado de alfa globulina y una difusa hipergammaglobulemia. El examen de orina era normal y las catecolaminas en un nivel de 9.4, excluyendo patologías renales.

## Valoración microbiológica

Después de la eliminación de placa supragingival, se colectó placa subgingival de las bolsas periodontales, con puntas de papel estériles.

Las bacterias que se identificaron fueron:

veillonella sp, Corynebacterium sp, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter sputorum, Campylobacter rectus, Prevotella melaninogenica, Peptostreptococcus anaerobius y clostridium sp.

## Resultados histológicos

Un gran número de gránulos gigantes estaban presentes en los eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. En las biopsias de médula ósea, las células precursoras de leucocitos mostraban inclusiones gigantes homogéneas y heterogéneas típicas de tamaño inconstante.

Estas inclusiones anormalmente grandes son características asociadas al síndrome de Chédiak Higashi.

En el citoplasma los granulocitos muestran gránulos azurófilos grandes, algunos granulocitos de los neutrófilos contenían áreas basofílicas coloreadas en azul que corresponden a las características observadas en el Síndrome de Chédiak Higashi.

Las células de los eosinófilos ocasionalmente presentaban una coloración rojo-anaranjada. Estas anomalías fueron confirmadas por el microscopio

de transmisión electrónica. También se encontraron algunos gránulos grandes de 1.5 mm en los granulocitos de los neutrófilos presentes en la sangre periférica, además de la granulación clásica. El citoplasma de los linfocitos contienen inclusiones esféricas raras, típico en el síndrome de Chédiak Higashi.

En las semanas siguientes al reconocimiento médico se observó una recesión gingival espontánea de los incisivos superiores.

Esta enfermedad desarrolló una fase latente, a pesar del cuidado anti-infeccioso intensivo local y general, se observó supuración periodontal, episodios inflamatorios y adenopatía submaxilar.<sup>19</sup>

### **Caso 3.**

Como se mencionó anteriormente, algunos pacientes con síndrome de Chédiak Higashi sobreviven hasta la segunda década de vida:

Paciente femenina de 21 años de edad; se presentó en el Hospital Magee-Womens de Pittsburg para cuidado prenatal, con doce semanas de gestación. Se le diagnosticó el síndrome de Chédiak Higashi a la edad de un año cuando se le realizó un examen de sangre por una infección respiratoria.

Durante su niñez y adolescencia, la paciente experimentó infecciones frecuentes de vías respiratorias, dentales, urinarias y también en la piel.

No se encontraron hallazgos significativos en la historia familiar. Ella era la mayor de tres hermanos y ninguno de ellos estaba afectado.

El crecimiento fetal se valoró con ultrasonido cada trimestre y con mayor frecuencia hacia el término del embarazo. Se le informó a la paciente que el producto tenía un 0.5% de riesgo a presentar este síndrome.

La paciente fue examinada regularmente, por un hematólogo por medio de tomografías computarizadas de abdomen. Un mes antes de dar a luz sólo presentó una ligera hepatoesplenomegalia.

A las treinta y nueve semanas de gestación, el nivel de prostaglandinas se mantuvo dentro de los parámetros normales y se administró oxitocinas para la inducción del parto. La paciente dio a luz un varón sano por vía vaginal.

Este caso ilustra que el embarazo no se vió afectado por éste síndrome y es el único reporte en el que una persona con dicha afección sobrevive hasta la edad de 22 años.<sup>20</sup>



## **1.4 Factores genéticos**

En un estudio realizado en el Hospital Necker-Enfants de Malades se analizaron 10 individuos afectados, ellos pertenecían a nueve familias con el síndrome de Chédiak Higashi; de las cuales seis eran consanguíneas. Todos los pacientes presentaron los tres criterios diagnósticos para este síndrome:

1. Albinismo parcial oculocutáneo.
2. Susceptibilidad a infecciones.
3. Presencia de gránulos gigantes intracitoplasmáticos.

Estas observaciones se detectaron en células hematopoyéticas. En las familias consanguíneas, siete pacientes afectados eran homocigotos para la definición haploide.

El síndrome de Chédiak Higashi está caracterizado por la presencia de organelos gigantes intracitoplasmáticos y muestran una variedad de defectos de tipo proteínico.

### **1.4.1 Enfermedades de herencia autosómica recesiva**

Un gen recesivo debe hallarse en estado homocigoto para expresarse en el fenotipo, de manera que un paciente tiene que recibir un gen normal de cada progenitor. Pese a que las enfermedades debidas a genes recesivos son relativamente raras en la población en general.

Un enfermo es hijo de dos progenitores portadores del gen anormal y en casos excepcionales uno de los progenitores esta enfermo y otro es el portador.

En el primer caso la aparición de la enfermedad es inesperada, porque ambos padres son sanos. Por eso en las genealogías de genes recesivos es frecuente ver el "salteado" de generaciones en las que no aparecen individuos afectados con una genealogía grande es menor del 50% y tiende a ser del 25% menos.

El riesgo de recurrencia en hermanos del paciente es de 25% y el riesgo de transmisión de gen en una pareja formada por un heterocigoto y un homocigoto normal es del 50%. El riesgo de una persona enferma ( esto es, homocigoto o para la mutación ) casada con una persona homocigoto sana, transmita la enfermedad es de 0 y el riesgo de que transmita el gen es de 100%.

Las enfermedades provocadas por genes recesivos causan más pacientes con enfermedades hereditarias que las enfermedades de herencia dominante porque poseen un reservorio genético mucho mayor y por consiguiente son objeto de especial consideración en medicina.

Las enfermedades debidas a genes recesivos simulan ser *esporádicas* porque casi nunca hay progenitores o parientes colaterales que expresen la enfermedad y es necesario realizar el examen genealógico de un número considerable de parientes para demostrar el tipo de herencia.<sup>7,14</sup>

Esto a su vez se relaciona con la posible consanguinidad de los progenitores, puesto que si el portador del fenotipo sano contrae matrimonio con un pariente, significativamente aumenta la posibilidad de tener un hijo homocigótico para el gen, es decir un enfermo.

### **1.4.2 Albinismo**

Todos los seres humanos ( blancos, oscuros, rubios y morenos) dependen de la enzima tirosinasa para el desarrollo de la pigmentación de la piel, el cabello y el iris. Por lo tanto, la falla de esta enzima puede desencadenar una falta de pigmentación ( albinismo ) en cualquier grupo racial y en cualquier lugar geográfico y ocasiona que en las comunidades indígenas de tez oscura nazcan niños albinos de cabello muy claro, que en ciertas culturas aborígenes han sido llamados "hijos de luna". (Fig. 1)

Sin embargo, hay albinismos que no dependen de la tirosina, lo que indica que esta enzima es necesaria pero no suficiente para la producción del pigmento. Es imprescindible la diferenciación correcta de las células especiales que generan pigmento, los melanosomas que deben estar presentes sus componentes protéicos normales como la proteína P, que finalmente se requiere en la movilización del pigmento desde el melanocito hasta las células que lo acumulan, como los queratinocitos de la epidermis.<sup>7</sup>



Fig. 1 Albinismo oculocutáneo. <sup>7</sup>

Los defectos genéticos de la pigmentación pueden ser clasificados en tres tipos:

a) Defectos generalizados de la pigmentación:

1) Albinismos oculocutáneos de tipos I a IV (AOC-1 a AOC-a)

b) Defectos localizados de la pigmentación:

1) Albinismo ocular (AO)

2) Piebaldismo

c) Defectos complejos de pigmentación

1) Síndrome de Griselli

2) Síndrome de Chediak Higashi

3) Síndrome de Hermansky Pudlak (I-IV)

4) Síndrome Wardenburg de tipos I y III

La incidencia de los defectos genéticos generalizados de la pigmentación se estima alrededor de 1 de cada 17 000 personas, pero cada tipo de defecto es muy variable según la población observada. De todos los albinismos generalizados el que reúne mayor cantidad de casos es el AOC-2 (por mutaciones del gen de la proteína P), especialmente en poblaciones africanas.

El albinismo clásico (AOC-1), es segundo en frecuencia; los demás defectos son poco frecuentes (base de datos de la Universidad de Minnesota, EE.UU.).

### **1.4.3 Albinismo oculocutáneo.**

El AOC-1 se debe a mutaciones del gen de la tirosinasa que invalidan totalmente la producción de una enzima funcional. Estas mutaciones del gen TYR en el cromosoma 11q14 se heredan con un patrón recesivo.

Los albinos tienen la piel muy blanca y la luz solar les provoca "quemaduras" fácilmente, porque los queratinocitos de la epidermis están desprovistos de los "paraguas" protectores (supranucleares) de pigmento y de allí el enrojecimiento de las zonas más expuestas del rostro.

También tienen fotofobia (sensación visual de molestia o dolor frecuente a la luz intensa) y entrecierran sus párpados frente a la luz porque sus iris no pigmentados no sirven de diafragma.<sup>7,14</sup>

Es frecuente que sufran nistagmo (desviación involuntaria y rítmica de la mirada) y escasa agudeza visual. Esto último se relaciona con una alteración de la fovea retiniana, cuyo espesor es anormal (mayor de 150 micrómetros). El nistagmo se vincula con la presencia de una función defectuosa de los nervios ópticos.

Los albinos tienen inteligencia normal y su organismo, salvo los aspectos citados, también es normal; por lo tanto, si protegen su piel y sus ojos (pantallas solares y anteojos adecuados), se desenvuelven con completa normalidad. Una variante rara (AOC-1B) hallada en algunas poblaciones es secundaria a mutaciones del gen TYR que permiten un pequeño grado de función de la enzima.

#### **1.4.4 Síndromes complejos que incluyen albinismo.**

Estos síndromes obedecen a mutaciones en una región del cromosoma 15q21 que contiene dos genes: el RAB27A, responsable de los signos hemofagocíticos y el MYO5A, de la niosina V-a, responsable de la transposición intracitoplasmática de los melanosomas, que se vincula con la hipopigmentación cutánea y del cabello.

El síndrome de Chédiak Higashi presenta un albinismo leve con un compromiso del sistema inmunitario diferente del observado en el síndrome de Griscelli. Descrito originalmente como “neutropenia maligna” por el cubano Beguez Cesar. Él confirmó su especificidad por la presencia de inclusiones eosinófilas en los preielocitos, que sugieren una alteración del comportamiento lisosómico, el cual es muy activo en la progenie mielocítica.

Se han comprobado mutaciones en el gen LYST, que esta localizado en el cromosoma 1q42 y que interviene como regulador del tráfico intracelular en el comportamiento lisosómico.<sup>7</sup>

El Dr, Renato Berrón Pérez y el Dr, Marco Antonio Yamazaki Nakashimada del Servicio de Inmunología Clínica, INP, Secretaría de Salud de México. (Marzo 2002); reportaron el siguiente caso:

Paciente masculino de dos años nueve meses de edad quien tiene como antecedente de importancia el ser el segundo producto de padres consanguíneos, con un hermano de siete años sano. A este paciente se le detecto su padecimiento a los 18 días de vida cuando comenzó a presentar distensión abdominal y cuadros de infección de vías aéreas de repetición.

Fue ingresado al hospital por un cuadro de seis meses de evolución con palidez progresiva, pérdida de funciones adquiridas, dos meses con fiebre y un mes con tos no productiva y disnea. A su ingreso se encontró con datos de dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia y cabello hipopigmentado.

Se realizaron estudios de laboratorio donde se reportaron los siguientes datos:

Hb 4g/dL                      Leucocitos 13 400/mm  
Linfocitos 65%              Neutrófilos 22.8%  
Plaquetas 81 000

El estudio radiográfico de tórax mostró un infiltrado reticular bilateral y cardiomegalia, se diagnosticó sepsis con foco pulmonar, y se ingresó a la unidad de terapia intensiva. Al frotis de sangre periférica se corroboró el diagnóstico de síndrome de Chédiak Higashi donde se encontraron los clásicos gránulos gigantes en los neutrófilos. Fue valorado por el servicio de Oftalmología encontrando datos sugestivos de albinismo ocular parcial.<sup>5</sup>

Se le dió tratamiento con antibióticos, sostén hemodinámico y ventilatorio con resolución del cuadro.<sup>5</sup>



## **CAPÍTULO 2.**

# **CARACTERÍSTICAS DE LOS NEUTRÓFILOS**

## CARACTERÍSTICAS DE LOS NEUTRÓFILOS

### 2.1 Generalidades.

Los neutrófilos son la células más abundantes en la sangre periférica humana y constituyen del 40 al 70% del total de leucocitos circulantes. Como células fagocíticas primarias en circulación, tienen una función clave de la defensa del huésped contra bacterias extracelulares, en particular las piógenas. También intervienen en la fase aguda de reacciones inflamatorias.

La importancia de los neutrófilos en el combate de padecimientos infecciosos se comprueba a través de la mayor susceptibilidad ante infecciones bacterianas recurrentes en personas con producción o función defectuosa de éstos.

Los pacientes con alteraciones de tipo cuantitativo (neutropenia) o cualitativo de los neutrófilos (adherencia, quimiotaxia, actividad microbicida), a menudo padecen ulceraciones de la mucosa bucal, gingivitis, periodontitis o una combinación de éstas. Cuando hay anomalías primarias o secundarias de los neutrófilos se presentan enfermedades bucales graves.

Las alteraciones primarias de los neutrófilos, caracterizadas por enfermedad periodontal grave, incluyen neutropenia (crónica o cíclica), deficiencia en la adhesión leucocitaria (LAD), síndrome Chediak Higashi y agranulocitosis provocada por medicamentos.<sup>8,9,10</sup>

## 2.2 Función de los neutrófilos.

Una vez que los neutrófilos penetran en la circulación sanguínea y migran hacia tejidos inflamados o infectados, están listos para efectuar su función fagocítica; el primer paso es reconocer el blanco. Esto incluye cubrir (opsonizar), al microorganismo infectante o al elemento hístico del huésped, con proteínas plasmáticas. La opsonización facilita la adherencia y la subsecuente fagocitosis del microorganismo infectante, seguidas por su destrucción intracelular.

En los sueros humanos hay opsoninas termoestables y termolábiles que mejoran de manera espectacular la capacidad de los fagocitos para ingerir bacterias. Las opsoninas estables desde el punto de vista térmico incluyen anticuerpos de las clases IgG e IgM. Los factores lábiles abarcan elementos del sistema del complemento, de los cuales los fragmentos C3b e iC3b de C3 son los más importantes.

Los fragmentos de C3 se depositan en la superficie bacteriana durante la activación de la cascada del complemento. Los fagocitos reconocen las bacterias cubiertas mediante receptores específicos en la superficie del fagocito para el IgG, C3b, iC3b y jC3b. El receptor para IgG recibe el nombre de receptor -Fc; aquel para C3b ante la presencia de su cofactor BIH. Una segunda clase de receptores C3 en las células fagocíticas, denominada CR3, reconoce a dicho fragmento. Como se analizó, CR3 también es una adhesina leucocitaria.<sup>8,9,10</sup>

La función principal de las opsoninas es facilitar el reconocimiento y la fagocitosis de microorganismos infecciosos, ya que de otra manera la mayor parte sufre fagocitosis deficiente.

Cuando la bacteria queda cubierta con opsoninas como inmunoglobulina; elementos del complemento, o ambos, se presenta la fijación al neutrófilo y después la ingestión. La partícula se transporta hacia el interior de la célula en una membrana celular "de adentro hacia fuera" denominada fagosoma.

### **2.3 Función secretora del neutrófilo y destrucción hástica.**

Es más evidente que el neutrófilo puede causar daño inflamatorio agudo al tejido y que interviene en padecimientos inflamatorios como la artritis reumatoide, la repercusión miocárdica, ciertos padecimientos vasculares de la colágena, el síndrome de dificultad respiratoria padecimientos de vasificación cutánea y colitis ulcerativa (Weiss, 1989).

Los neutrófilos por lo general secuestran productos tóxicos en los fagolisosomas. No obstante, cuando encuentran partículas grandes no fagocitables o cuando se estimula al neutrófilo de otra manera para la secreción, tales productos pueden liberarse fuera de la célula, donde dañan a los tejidos del huésped.

Como se mencionó anteriormente, el neutrófilo contiene diversas hidrolasas ácidas y proteinasas neutras que median en ocasiones no solo a microorganismos extraños, sino en ciertos casos, a tejidos del huésped.

Por ejemplo, la membrana plasmática del neutrófilo contiene una enzima inusual, NADPH oxidasa, que genera una familia de especies reactivas de oxígeno molecular.

Los oxidantes potentes que genera esta enzima son, por naturaleza, de corta duración e inespecíficos; las enzimas antioxidantes como bismutasa superóxido y catalasa a menudo limitan el daño hístico que producen tales sustancias. Por otra parte, las proteínas permanecen bajo control a través de su propia latencia o antiproteinasas potentes.

Recientemente se ha encontrado que cantidades relativamente pequeñas de ácido hipocloroso (HOC1), producto importante del metabolismo oxidativo en los neutrófilos, pudieron inhibir antiproteasas hísticas como; alfa-2 macroglobulina, alfa-1 proteinasa inhibidora y un inhibidor de leucoproteinasa secretora.

Por tanto, la colagenasa y la gelatinasa se presentan en formas precursoras inactivas que se activan por acción de HOC1. en consecuencia, en sitios inflamatorios con neutrófilos activados, HOC1 protege a la elastasa neutrófila de las antiproteasas y activa a la colagenasa, esto representa un conjunto potente de recursos que los neutrófilos activan para causar destrucción local del tejido.

Durante la reacción inflamatoria aguda, los neutrófilos infiltrantes contienen y eliminan el agente infectante o inflamatorio; el daño al tejido huésped es localizado y autolimitado. Sin embargo, la incapacidad para erradicar el agente nocivo pudiera causar infiltración hística continua por neutrófilos y

otras células fagocíticas. En tales circunstancias, la inflamación crónica o subaguda puede causar lesión hística importante mediada por fagocitos.

Por fortuna, el efecto neto de la función normal de los neutrófilos en todas las infecciones, incluyendo la enfermedad periodontal, es de protección.<sup>8,9,10</sup>

## **2.4 Granulopoyesis del neutrófilo**

En adultos normales, los neutrófilos se encuentran en la médula ósea, la sangre y los tejidos. En la médula ósea, se producen y proliferan a partir de blastocitos a promielocitos y finalmente mielocitos. Las células se convierten en metamielocitos, células en "banda" (caracterizadas por un solo núcleo arriñonado) o células segmentadas con núcleos multilobulares característicos, ya que no pueden llevar a cabo la mitosis. Estas células salen de la médula hacia la sangre donde circulan durante casi 10h; después migran hacia los tejidos donde sobreviven uno o dos días. Esta migración es aleatoria o como reacción ante señales químicas específicas denominadas, quimioatrayentes.

La salida de la médula ósea, el paso a través de barreras endoteliales vasculares (diapédesis) y la migración hacia lugares de infección e inflamación son pasos críticos en la expresión de la función neutrófila.

La infección, la inflamación y el estrés pueden elevar la cantidad de neutrófilos circulantes (neutrofilia) como consecuencia de una movilización de reservas de la médula ósea. Tales factores también pueden mejorar la

cinética de la maduración del neutrófilo y por lo tanto provocar la liberación de neutrófilos inmaduros hacia la circulación general, manifestándose por cantidades mayores de “formas en banda”.

En el adulto sano transitan más de 100 billones de neutrófilos a partir de la médula ósea todos los días; sin embargo, esta cantidad pudiera aumentar casi 10 veces en personas con alguna infección grave.

El número normal de neutrófilos (3 000 a 5 000 células/ml de sangre periférica) pudiera aumentar hasta 30 000 células/ml durante la infección; esto surge de manera principal por la movilización de las reservas en la médula ósea.

Falta por establecer el destino final de los neutrófilos en el huésped normal; no obstante, parece que la pérdida de neutrófilos hacia los sitios de infección es importante. Por ejemplo, la migración de neutrófilos hacia el surco gingival se presentan en quienes sufren gingivitis y aumenta en la periodontitis. Los neutrófilos presentes en el surco gingival citado, pueden corresponder a una forma de defensa del huésped, relevante y continúa.

Los neutrófilos producidos en la médula ósea deben atravesar dos barreras de células endoteliales para llegar a sitios de inflamación, infección, o ambas, del tejido.<sup>8,9,10</sup>

La interacción entre las adhesinas superficiales en los neutrófilos y sus ligaduras correspondientes, las moléculas de fijación celular, en las células endoteliales, es un primer paso indispensable en la migración de leucocitos a través de los límites endoteliales. La modulación de las adhesinas del neutrófilo y las moléculas de fijación celular endotelial por mediadores inflamatorios activa la migración neutrófila por las paredes vasculares.

Las ligaduras de las células endoteliales se encuentran regularmente en niveles bajos y los aumentos en su concentración mediante procesos como la regulación ascendente, mejoran la fijación del neutrófilo a las células endoteliales y facilitan la migración transendotelial.

El proceso de migración de los neutrófilos de la médula hasta la sangre y luego hacia los tejidos es muy importante. Cuando se altera, la cantidad de neutrófilos presentes en la circulación o en los tejidos puede variar de manera relevante, para modificar los procesos fagocitarios protectores. Por ejemplo, la conservación constante de un número de neutrófilos en el surco gingival o una bolsa periodontal, es crítica para la defensa contra patógenos periodontales.

En pacientes con periodontitis agresiva se ha demostrado el movimiento lento de neutrófilos, situación que produjo un índice reducido de acumulación de dichas células en el surco gingival.<sup>8,9,10</sup>



Hace más de 100 años se identificó la capacidad de los fagocitos para migrar hacia los sitios de infección e incluso entonces se especuló que lo hacían como reacción entre mediadores químicos. Éste proceso se conoce como *quimiotaxis*, y se define como un movimiento dirigido de los leucocitos a lo largo de un gradiente de concentración de sustancias denominadas quimiotaxinas o quimioatrayentes.

Estas pueden derivarse del tejido o de los microorganismos infectantes; estimulan a los leucocitos al fijarse a receptores en la superficie de los neutrófilos. Las quimiotaxinas, que se sabe se fijan a receptores del neutrófilo, incluyen los péptidos N-formil metionil, el factor C5a del complemento y el leucotrieno B4 (LTB4). Por tanto, el proceso mediante el cual los neutrófilos dejan los vasos sanguíneos y se dirigen hacia un sitio de infección cuenta con dos fases: la primera es la adhesión del leucocito al endotelio; la segunda, la migración dirigida hacia zonas de mayor concentración de quimiotaxinas.

Actualmente se comienza a resolver el fundamento molecular de la adhesión leucocitaria. Es posible observar que las proteínas para la adhesión del leucocito se encuentran no solo en neutrófilos, sino en monocitos y linfocitos.

En general, es probable que el proceso guía del leucocito dependa mucho de las adhesiones leucocitarias superficiales y sus ligaduras correspondientes de las células endoteliales. Las moléculas de adhesión en la superficie leucocitaria reciben los nombres CR3, LFA-1 y p150,95(CR4) y en conjunto forman una subfamilia de otra más grande de moléculas de adhesión denominadas integrinas.<sup>8,9,10</sup>

Las moléculas de fijación celular en las células endoteliales incluyen moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2), así como la molécula 1 de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1).

## **2.5 Deficiencia en la adhesión leucocitaria.**

Las personas con deficiencia en la excreción de las adhesinas de leucocitos padecen infecciones recurrentes con bacterias piógenas, incluyendo la enfermedad periodontal severa. Tales individuos, en su mayoría niños, presentan defectos múltiples en los neutrófilos así como en las funciones de fagocitos mononucleares dependientes de la adhesión, incluyendo la quimiotaxina y la fagocitosis mediada por CR3; también sufren leucocitosis persistente, cicatrización retrasada de las heridas y movilización leucocitaria. Los pacientes con LAD carecen de CR3, el receptor iC3b, así como otras dos glucoproteínas de la membrana celular, LFA-1 y p150,95 (CR4), que se relacionan con CR3 a través de una subunidad común, la cadena beta.

Las glucoproteínas de adhesión provocan la fijación del neutrófilo a moléculas de inserción celular en la célula endotelial, un primer paso indispensable en la migración neutrófila por los vasos sanguíneos.

Son dos las variantes genotípicas descritas con base en la gravedad de las infecciones recurrentes. Estas parecen vincularse con la excreción reducida (90 a 95% de deficiencia en el fenotipo moderado) o ausente (99% deficiente en el fenotipo grave de CR3).

El fundamento bioquímico de esa anomalía autosómica recesiva es el impedimento para sintetizar la subunidad beta común a CR3, LFA y p150,95 codificada en el cromosoma 21. esto motiva incapacidad para insertar tales adhesinas en la membrana celular.

Los familiares heterocigotos, cuyos leucocitos excretan casi 50% de los normales en éstas moléculas, presentan al parecer la función leucocitaria normal dependiente de la adhesión y no son susceptibles a infecciones sistémicas.

Si bien, los heterocigotos parecen sanos desde el punto de vista periodontal; se describió el caso de una mujer heterocigoto de 31 años de edad con características clínicas y radiográficas peculiares de periodontitis.

## **2.6 Eliminación intracelular de microorganismos por neutrófilos.**

Los neutrófilos destruyen microorganismos mediante mecanismos dependientes de oxígeno y otros independientes del mismo. La actividad antimicrobiana *independiente del oxígeno* se lleva a cabo mediante un conjunto de sustancias, incluyendo catepsina G, lactoferrina, lisozimas, defensinas, proteasas y algunas proteínas catiónicas que incrementan la permeabilidad bacteriana. La acidificación del fagosoma puede tener efecto bactericida o bacteriostático sobre muchos microorganismos ingeridos.

Los mecanismos de destrucción *dependientes de oxígeno* se vinculan con la producción de metabolitos tóxicos de oxígeno como el anión supróxido y el peróxido de hidrógeno.

Este último, además de sus propiedades antimicrobianas directas, también opera como cofactor en el sistema antimicrobiano mediado por la mieloperoxidasa. Asimismo, se estima que el radical hidroxilo y el oxígeno libre producido mediante este sistema son tóxicos para muchos microorganismos.

Las sustancias comprendidas en la destrucción microbiana por neutrófilos se encuentran en dos tipos principales de gránulos: primarios o azurófilos, y secundarios o específicos. Los primarios contienen enzimas micribicidas como mieloperoxidasa y lisosima; proteinazas neutras, incluyendo beta-glucoronidasa y proteínas catiónicas. Los gránulos específicos contienen la enzima microbicida lisozima, una colagenasa y lactoferrina.<sup>8,9,10</sup>

**CAPÍTULO 3.**  
**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**  
**DEL SÍNDROME DE**  
**CHÉDIAK HIGASHI**

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI

### 3.1 Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas del síndrome de Chédiak Higashi, son principalmente originadas por la alteración en la función leucocitaria y un desorden que se presenta en la actividad de los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T.

Las características de este síndrome como ya se mencionó anteriormente, son albinismo oculocutáneo con fotofobia, daño neurológico y susceptibilidad a infecciones bacterianas. Las infecciones recurrentes crónicas con periodos inflamatorios agudos son causados por la quimiotáxis y neutropenia.

Estos enfermos pueden desarrollar nevus y melanomas malignos, debido a las anomalías presentes en melanocitos, presentan padecimientos oculares como fotofobia y nistagmo; para posteriormente sufrir una importante reducción de la agudeza visual evolucionando muchos de ellos a ceguera.

El 85% de los pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi entran en una "Fase acelerada", que se caracteriza por una infiltración linfohistiocítica del hígado, bazo, sistema nervioso central; así como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.<sup>15,16,19,20</sup>

## **Fase acelerada.**

El término fase acelerada en el síndrome de Chédiak Higashi se originó en 1964 y hasta la fecha se usa como dato de la fisiopatología exacta, es difícil describir si es un proceso neoplásico o una expresión viral. Se caracteriza por una activación de linfocitos y macrófagos con infiltración linfohistiocítica difusa en el hígado, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea, así como defectos en la coagulación.

Primero se presenta fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y por último infiltración de linfocitos e histiocitos en el sistema nervioso central. La fase acelerada suele ocurrir al nacimiento o años después. El nivel de fibrinógeno es bajo, existe un incremento en la actividad enzimática e hipertriglicerinemias. Los linfocitos muestran grandes gránulos de peroxidasa positiva, debido a esto se puede llegar a presentar parálisis del VII par craneal.

La mayoría de los investigadores describen la fase acelerada como la consecuencia de una reacción a posibles infecciones virales. El paciente presenta una asociación deficiente neurológica, la cual se puede asociar a la presencia de gránulos en la célula de Schwann.

## **3.2 Manifestaciones bucales**

Las manifestaciones bucales en el síndrome de Chédiak Higashi ilustran el papel importante del sistema inmunitario.

Oralmente estos pacientes presentan gingivitis, ulceraciones en la lengua, en la mucosa bucal y además una periodontitis agresiva, como manifestación de enfermedad sistémica que ocasionará posteriormente la pérdida prematura de la dentición primaria y secundaria.

Actualmente la periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica, es un diagnóstico aplicable cuando la enfermedad general o sistémica es el factor predisponente principal y los factores locales, como la placa dentobacteriana y el cálculo dental no juegan un papel importante.

La enfermedad periodontal presente en los pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi es de este tipo, ya que se debe a problemas en los mecanismos de defensa del huésped. En estos pacientes se observa una periodontitis agresiva en niños, la cual presenta pérdida de hueso alveolar, recesión gingival y movilidad dentaria.<sup>15,16,20</sup> (Fig. 2)



Fig. 2 Periodontitis agresiva dentición mixta.<sup>6</sup>



### 3.3 Manifestaciones periodontales

Las características de la enfermedad periodontal presente en el Síndrome de Chédiak Higashi, comprende un tipo de periodontitis agresiva que avanza rápidamente y se manifiesta a edad muy temprana, afectando tanto a la dentición primaria como a la permanente. (fig. 3)

Este tipo de periodontitis presente en el síndrome se caracteriza por:

- ❖ Una asociación a enfermedades sistémicas
- ❖ Por presentar anomalías leucocitarias
- ❖ Por una pérdida de inserción y pérdida de hueso alveolar grave, que lleva a una exfoliación prematura de ambas denticiones.
- ❖ Edad de iniciación que se da a la erupción dentaria
- ❖ Inflamación grave en encía marginal y adherida
- ❖ Recesión pronunciada.<sup>15,16,20</sup>

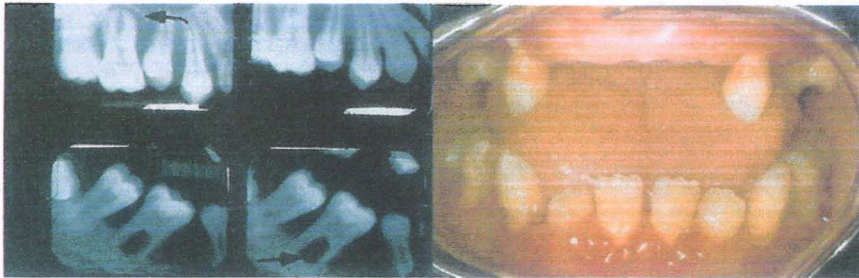


Fig. 3 Pérdida de inserción, pérdida ósea y exfoliación prematura.<sup>6</sup>

## Periodontitis

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas periodontales y movilidad dentaria.

La característica clínica que distingue a periodontitis de la gingivitis es la presencia de pérdida ósea detectable (bolsas periodontales). Los signos clínicos de la inflamación, como cambios de color, contorno, y consistencia no son indicadores de pérdida de inserción. La clasificación de las diferentes formas de periodontitis se simplificó recientemente (según el Internacional Workshop for the classification of Periodontal Diseases de 1999, reunión organizada por la American Academy of Periodontology) para describir tres manifestaciones clínicas generales de la periodontitis: periodontitis crónica, periodontitis agresiva y periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.

**Periodontitis crónica:** es la más prevalente en adultos . La periodontitis crónica se vincula con la acumulación de placa y cálculo, suele tener un ritmo de progresión lento o moderado.

**Periodontitis agresiva:** difiere de la forma crónica básicamente por la rapidez de progresión en personas por demás sanas y ausencia de grandes acumulaciones de placa y cálculo. En el pasado se clasificó como una periodontitis de inicio temprano y por tanto incluye algunas de las características que antes se identificaron, la periodontitis agresiva afecta a

jóvenes en la pubertad o después de ella y pueden observarse entre los 10 y los 30 años de edad.<sup>6</sup>

Aunque los pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi presentan una destrucción similar, no entran en este concepto ya que se presenta como una periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.

***Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas:***

Varias alteraciones hematológicas y genéticas se relacionan con periodontitis en individuos afectados. Estas alteraciones se deben a los mecanismos de defensa del huésped que se describen con claridad para trastornos como la neutropenia y las deficiencias de adhesión de los leucocitos. Las manifestaciones clínicas de estos trastornos puede confundirse con la presentación de la periodontitis agresiva con pérdida rápida de inserción y potencial para la exofoliación temprana de la dentición.<sup>6</sup>



Fig. 4 Periodontitis agresiva asociada a enfermedades sistémicas.<sup>6</sup>

La periodontitis agresiva se clasifica en dos formas: localizada y generalizada.

**Periodontitis agresiva localizada:** aparece alrededor de la pubertad, se distingue por una presentación localizada en molares e incisivos, con pérdida de inserción interproximal en por lo menos dos dientes permanentes, uno de los cuales es el primer molar y no afecta más de dos dientes además de los incisivos y primeros molares.

Otra característica importante de la periodontitis agresiva localizada es la falta de inflamación clínica pese a la presencia de bolsas periodontales y la cantidad de placa depositada sobre las partes afectadas es mínima, por lo que no guarda relación con la destrucción periodontal.

La periodontitis agresiva localizada avanza con rapidez, se ha comprobado que el ritmo de pérdida ósea es de tres a cuatro veces mayor, respecto a la periodontitis crónica. Otra característica clínica de este tipo de periodontitis es la migración distovestibular de los incisivos superiores, movilidad de los primeros molares, sensibilidad térmica y táctil de las superficies radiculares descubiertas. En esta etapa aparecen abscesos periodontales así como agrandamiento de ganglios linfáticos regionales.

**Hallazgos radiográficos:** La pérdida vertical de hueso alveolar de los primeros molares e incisivos, comienza en la pubertad, es el signo típico de la periodontitis agresiva localizada. La imagen radiográfica es una pérdida de

hueso alveolar que se extiende desde la cara distal del segundo premolar hasta la cara mesial del segundo premolar.

***Periodontitis agresiva generalizada:*** A diferencia de la forma localizada se caracteriza por la pérdida de inserción interproximal generalizada que afecta por lo menos tres dientes permanentes, que no son primeros molares ni los incisivos. La destrucción es episódica, con periodos de destrucción avanzada a los que le siguen etapas de estabilidad variable (semanas a meses o años). Los pacientes con periodontitis agresiva generalizada, muestran pequeñas cantidades de placa bacteriana en los dientes dañados.

Es frecuente detectar *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, y *Bacteroides forsythus* en la placa. Se han hallado dos reacciones hísticas gingivales, una se manifiesta con inflamación aguda intensa, proliferante y ulcerada. Sangra espontáneamente al menor estímulo, se considera que esta reacción hística corresponde a la etapa destructiva, en la cual la pérdida ósea es activa.

En otros casos el tejido gingival se encuentra rosado, sin inflamación. Sin embargo, al sondeo revela bolsas profundas.

Algunos de estos pacientes con periodontitis agresiva generalizada pueden tener manifestaciones sistémicas, como pérdida de peso, depresión mental y malestar general. Los pacientes con diagnóstico presuntivo de periodontitis agresiva generalizada deben actualizar y revisar su historias clínicas, en cada consulta.

**Hallazgos radiográficos:** La imagen radiográfica de la periodontitis agresiva generalizada es variable, desde la pérdida ósea avanzada con un mínimo de dientes, como se describió con anterioridad, hasta la pérdida ósea avanzada que afecta la mayoría de las piezas dentales.

**Factores inmunológicos y genéticos:** Ciertos factores inmunitarios intervienen en la patogenia de la periodontitis agresiva. Se han realizado investigaciones donde se comprobado que sujetos con periodontitis agresiva sufren defectos funcionales de leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos, o ambos. Estos defectos alteran la atracción quimiotáctica de los polimorfonucleares hacia el sitio de la infección o bien su capacidad de fagocitar y eliminar microorganismos.

**CAPÍTULO 4.**  
**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

### 4.1 Diagnóstico

Dada la enorme susceptibilidad que tienen los pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi para sufrir infecciones, es conveniente identificar alteraciones de los glóbulos blancos. La cuenta leucocitaria es una prueba que forma parte de la biometría hemática, pues con ella, basados en la historia clínica y la sintomatología, se puede saber con certeza el diagnóstico de un problema agudo, de un crónico o de un inmunopatológico.

Para el diagnóstico de trastornos funcionales leucocitarios como el síndrome de Chédiak Higashi suelen emplearse exámenes específicos, tales como pruebas funcionales de quimiotaxis, motilidad, actividad microbicida, y fagocítica, que serán interpretadas por el hematólogo.

Dada la enorme susceptibilidad que tienen estos pacientes para sufrir infecciones, es conveniente llevar a cabo cultivos o antibiogramas para la adecuada prescripción de medicamentos antibacterianos, antimicóticos o antivirales. Algunos medicamentos deberían evitarse en pacientes con alteraciones funcionales de los leucocitos, entre ellos los corticosteroides, que limitan no solo la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos, sino la respuesta inflamatoria e inmunitaria y de reparación.

Cuando las cifras de neutrófilos son menores a  $1,800/\text{mm}^3$  de sangre se habla de neutropenia, que es la leucopenia más común. Puede ser leve (1000-1800 leucocitos), moderada (500 – 1000) o severa (menos de 500) neutrófilos/ $\text{mm}^3$  de sangre.<sup>4,19,20</sup>



En el síndrome de Chédiak Higashi el diagnóstico se establece por la actividad quimiotáctica disminuida, así como la presencia de gránulos azurófilos primarios anormales, que limitan su actividad bactericida, ya que normalmente estos gránulos contienen enzimas digestivas. Esto indica la presencia de gránulos gigantes patognomónicos en las células. (Fig.5)

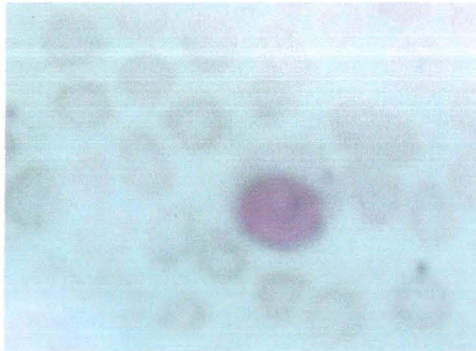


Fig. 5 Gránulos gigantes observados en el síndrome de Chédiak Higashi.<sup>20</sup>

La examinación microscópica del cabello bajo inmersión en aceite revela la presencia de gránulos gigantes de melanina. El diagnóstico es considerado después de la observación intracelular de gránulos gigantes, en un frotis periférico de sangre.

Algunos pacientes son diagnosticados durante la primera década de la vida, pero otros pacientes aparentemente normales, refieren neutropenia en la edad adulta. Las manifestaciones dermatológicas del síndrome Chédiak Higashi incluyen la variación del color del cabello de un tono rubio a plateado, que particularmente se nota con luz intensa.<sup>4</sup>

La piel de estos pacientes es menos pigmentada que la de sus padres y hermanos, de ahí el albinismo oculocutáneo parcial que se debe a la agregación anormal de melanina.

## **4.2 Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico en el síndrome de Chédiak Higashi, debe ser certero ya que existe, el síndrome de Griscelli que es muy parecido pero tiene marcadas diferencias que indican el contraste entre uno y otro síndrome.

El síndrome de Griscelli y el síndrome de Chédiak Higashi son desórdenes inmunitarios que están asociados a una alteración pigmentaria, son similares en la disminución de linfocitos y en la actividad de los neutrófilos que regulan el sistema de defensa.

En el examen microscópico del cabello se detectan marcadas diferencias en cuanto a los racimos de pigmentos que se muestran. Ya que éstos en el síndrome de Chédiak Higashi son mucho más pequeños, que los observados en el síndrome de Griscelli.

Otra diferencia más clara es, la presencia de gránulos gigantes en todas las células en el Síndrome de Chédiak Higashi, mientras que en el Síndrome de Griscelli no se observan.

Los síntomas neurológicos y el análisis de la actividad citotóxica de los linfocitos permiten la distinción de las causas moleculares que llevan a estas

anormalidades. Esto puede confirmarse realizando un análisis de la mutación en el DNA del paciente.<sup>4</sup>

### **4.3 RESULTADOS DE LABORATORIO**

Los estudios de laboratorio realizados en pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi muestran neutropenia relativa de aproximadamente 1500 por mm<sup>3</sup>. Un nivel de fosfatasa alcalina elevada y el nivel de colesterol bajo.

La electroforesis de las proteínas sanguíneas revelan un nivel aumentado de alfa<sup>2</sup> globulina y una difusa hipergammaglobulemia.

Los resultados de los exámenes de orina son normales, las catecolaminas tienen un nivel de 9.4 excluyendo una patología suprarrenal.

#### **Resultados histológicos.**

Al analizar una muestra de sangre periférica en pacientes con éste síndrome se observan un gran número de gránulos gigantes en los neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. En las biopsias de médula ósea las células precursoras de los leucocitos muestran inclusiones gigantes homogéneas y heterogéneas típicas de un tamaño inconstante. Estas inclusiones anormales son características del síndrome de Chédik Higashi.

En el citoplasma los granulocitos presentan gránulos azurófilos grandes, algunos de estos contienen áreas basófilas coloreadas de azul que corresponden a los cuerpos típicos de éste síndrome. Las células de los eosinófilos presentan una cloración rojo-anaranjada, anomalías que se confirman en el microscopio electrónico.<sup>19,20</sup>

# **CAPÍTULO 5.**

## **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

## TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

### 5.1 Tratamiento sistémico

El síndrome de Chédiak Higashi está caracterizado por infecciones bacterianas frecuentes. Los neutrófilos y las células naturales asesinas (NK), contribuyen a la susceptibilidad de contraer infecciones. Los linfocitos sanguíneos periféricos muestran citotoxicidad celular; de ese modo el enfermo inicia con cuadros persistentes de fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y algunas otras complicaciones que lo llevan a la etapa crítica conocida como " Fase acelerada ". La quimioterapia puede inducir a la remisión transitoria de la fase pero las recaídas llegan a ser muy sensibles al tratamiento.

#### 5.1.1 Terapia con gammaglobulina

La gammaglobulina intravenosa, ha sido utilizada en el tratamiento de deficiencias primarias y secundarias de anticuerpos. Se ha demostrado que es efectiva en desórdenes autoinmunes, desde entonces se ha establecido con eficacia en el tratamiento en el síndrome de Chédiak Higashi.

La gammaglobulina contiene anticuerpos con varias citocinas que se utilizan para aumentar su vida media. Las reacciones adversas ocurren en menos del 5% de los paciente. El uso de la gammaglobulina durante la fase acelerada es un tratamiento poco utilizado, aunque se han reportado casos aislados con buenos resultados.<sup>5,17,18</sup>

La gammaglobulina interviene a varios niveles:

- 1) Bloquea la coestimulación celular (célula presentadora de antígeno-linfocito T).
- 2) Bloquea la fagocitosis de plaquetas y eritrocitos por parte de las células fagocíticas mononucleares del bazo ( explicando así su utilidad de la esplenectomía en la fase acelerada).
- 3) Induce la apoptosis ( actuando la gammaglobulina como agonista, involucrando la activación de la fosforilación de residuos de serina).
- 4) Bloquea las citocinas, que inducen a la citotoxicidad de los linfocitos.
- 5) A nivel del EBV bloquea el virus o sus productos (anticuerpos neutralizantes).
- 6) Disminuye la inflamación.
- 7) Neutraliza las toxinas microbianas.
- 8) Reduce la utilización de corticoesteroides

Se puede utilizar en este caso para tratar y mantener el control de manera satisfactoria durante la fase acelerada por medio de la administración de gammaglobulina en el síndrome de Chédiak Higashi. El pronóstico para estos pacientes es pobre y muchos no sobreviven la primera década de la vida, el tratamiento que parece ser eficaz es el trasplante de médula ósea.<sup>17,18</sup>

### **5.1.2 Transplante alogénico de médula espinal.**

El transplante alogénico de médula espinal (TME), puede tener buenos resultados para tratar las manifestaciones del síndrome de Chédiak Higashi. Ya que en seis de siete receptores se obtuvo buena respuesta. En ausencia de este transplante el síndrome de Chédiak Higashi es fatal generalmente antes de los 10 años, aunque se ha sabido de pacientes que sobreviven por más de 20 años; y no se presenta la fase acelerada por varios años.<sup>5,17,18</sup>

## **5.2 Tratamiento odontológico**

El tratamiento dental en el paciente con Síndrome de Chédiak Higashi, es muy delicado ya que, debe acordarse con el médico la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento dental y esperar el mejor momento para realizarlo. Ante neutropenias moderadas o con menos de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangre el tratamiento dental está contraindicado y sólo se podrán llevar a cabo procedimientos dentales con carácter de urgencia o aquellos que permitan mejorar las condiciones bucales del paciente. Para ello será necesario prescribir antibióticos de manera profiláctica, con previa interconsulta médica.

El tratamiento dental que se le da inicialmente al paciente, es un control personal de placa que requiere del auxilio de otra persona, ya que estos pacientes tienen problemas neurológicos, y presentan temblor en las extremidades superiores lo cual dificulta el control del cepillo dental, sobre todo en niños pequeños.



Se debe realizar una profilaxis profesional, incluyendo raspado y alisado radicular pero no muy frecuente, debido a su desorden sistémico.

El porcentaje de placa y el índice de sangrado disminuye con el tratamiento inicial, no se debe realizar ningún tratamiento quirúrgico debido a su condición sistémica. Es muy común que estos pacientes presenten movilidad severa y es recomendable ferulizar los dientes anteriores, pero solo por un tiempo ya que probablemente algunos dientes tienen que ser extraídos debido a la periodontitis agresiva.<sup>19,20</sup>

### **5.3 Pronóstico**

El pronóstico para los pacientes con Síndrome Chédiak Higashi es malo, debido a las frecuentes infecciones y el desarrollo de la "Fase acelerada"; ya que surgen complicaciones sanguíneas, además de infecciones virales y deterioro progresivo del sistema nervioso central. Finalmente a consecuencia de estas complicaciones el enfermo muere tempranamente.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Chédiak Higashi es un trastorno autosómico recesivo, poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de gránulos gigantes en los leucocitos, albinismo oculocutáneo y susceptibilidad a sufrir infecciones recurrentes.

Las manifestaciones sistémicas del síndrome de Chédiak Higashi, son originadas principalmente por la alteración en la función leucocitaria y un desorden que se presenta en la actividad de los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T.

Este padecimiento se debe básicamente a que la respuesta inmunitaria es deficiente, sobre todo en la adhesión leucocitaria.

El 85% de los pacientes con este síndrome entran en una "Fase acelerada", que se caracteriza por una infiltración linfocítica del hígado, bazo, sistema nervioso central, así como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.

La susceptibilidad a las infecciones conduce a una muerte temprana (a menudo antes de los seis años de edad). Los pacientes con el síndrome de Chédiak Higashi presentan inflamación gingival, ulceraciones en lengua y boca, además de una enfermedad periodontal agresiva que finalmente los lleva a la pérdida temprana de los dientes.

La enfermedad periodontal presente en el síndrome, actualmente se le considera una periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica.

En el tratamiento sistémico se puede utilizar quimioterapia, administración de gammaglobulina, trasplantes alogénicos de médula espinal, sobre todo en la "Fase acelerada".

El tratamiento dental debe ser cuidadoso y se realizarán interconsultas con el médico para determinar el mejor momento para atender al paciente.

El pronóstico para este síndrome es malo ya que durante la "Fase acelerada" surgen complicaciones y finalmente mueren.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sing Rp, Gupta P, Satendra. Chédiak Higashi syndrome accelerated phase. *Indian Pediatr* 1994, 31:446-448
2. Deas, D.E. Mackey T., Scott A. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2000, 2003; 32:82-104
3. Baetz K. Isaaz, Griffiths; Loos of cytotoxic Lymphocyte function in Chédiak Higashi syndrome Arise from a secretory defect that prevents lytic granule exocytosis. *Journal of Immunology* 1995; 11: 6122-6131
4. Charon J. A., Mergenhagen S. E. Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. *Journal of Oral Pathology* 1985; 14:150-155
5. Berrón R., Yamazaki N., Espinosa R. F., Hernández B., Ortega M.; Tratamiento de la Fase Acelerada en el síndrome Chédiak Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant mex*, 2003; 59: 297-301.
6. Carranza F. Newman M. Taeki H. *Periodontología clínica*. 9ª.ed. México: Editorial Mc-Graw Hill, 2002 Pp 14, 71, 432-436.
7. Solari A. *Genética Humana: Fundamentos y Aplicaciones en Medicina*, 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana 2004. Pp. 471-475

8. Genco J., Periodoncia. 1<sup>a</sup> ed. México:Editorial Mc-Graw Hill interamericana 1993 Pp 220-222
9. Lindhe J., Karring T.,Lang N., Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 3<sup>a</sup> ed. Médica Panamericana, 2003.Pp. 200,216,271.
10. Genco,Goldman,Cohen, Periodoncia 1<sup>a</sup> ed. Mc-Graw Hill Nueva editorial Interamericana, 1994, Tomo 2. Pp. 215-233
11. Lekstrom-Himes J., Gallin J., Immunodeficiency disease caused by defects in phagocytes. New England Journal of Medicine 2000; 343:1703-1714.
12. Kazatchkine M., Kaveri S., Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin, New England Journal of medicine.2001; 345:747-755.
13. Castellanos S. Medicina en odontología:manejo dental en pacientes con enfermedades sistémicas. 2<sup>a</sup> ed. México:Editorial Manual Moderno, 2002 Pp.161-162
14. Al- Khenazian S. Hyperpigmentation in Chédiak Higashi syndrome J Am Acad Dermatol 2003; 49:5244-5246.15.

15. Nares, Salvador, The genetic relationship to periodontal disease, *Periodontology* 2000, 2003;32: 36-49
16. Schenkein, Harvey A. Finding Genetic risk Factors for periodontal diseases: is the climb worth the view?, *Periodontology* 2000. 2002;30:79-90
17. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Ben K, Rohrlinch P, Vilmer E, Griscelli C, and Fischer A. Treatment of Chédiak Higashi syndrome by Allogenic Bone Marrow Transplantation : Report of 10 cases. *Blood*. 1995; 85,11:3328-3333
18. Kazatchkine M, Kaveri V, Srin. Immunodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J. Med*. 2001; 345,10:747-755
19. Delcourt D, Boutigny H, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chédiak Higashi syndrome. *Journal Periodontology*. 2000;71:816-823
20. Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo, N, Iwayama Y. Long-term follow-up periodontitis in a patient with Chédiak Higashi syndrome. A case report. *Journal periodontology*. 2000;71:1024-1028