



## **Chediak Higashi syndroom**

### **Wat is een Chediak Higashi syndroom?**

Een Chediak Higashi syndroom is een stofwisselingsziekte waarbij kinderen een licht gekleurde huid hebben in combinatie met een afweerstoornis en een verhoogde kans op bloedingen. Op latere leeftijd krijgen kinderen problemen met bewegen, met denken en met leren.

### **Hoe wordt een Chediak Higashi syndroom ook wel genoemd?**

Het Chediak Higashi syndroom is genoemd naar twee artsen die dit syndroom beschreven hebben.

#### *Typische en atypische vorm*

Wanneer de eerste symptomen van het Chediak Higashi syndroom al in het eerste levensjaren ontstaan, wordt gesproken van een typische vorm van het Chediak Higashi syndroom. Soms ontstaan de eerste klachten pas op de tienerleeftijd of zelfs pas op volwassen leeftijd. Deze vormen van het Chediak Higashi syndroom worden atypische vormen van het syndroom genoemd. Deze atypische vormen verlopen meestal milder dan de typische vorm.

### **Hoe vaak komt een Chediak Higashi syndroom voor bij kinderen?**

Een Chediak Higashi is een zeer zeldzame ziekte, het is niet goed bekend hoe vaak deze ziekte voorkomt bij kinderen.

Waarschijnlijk zijn er ook kinderen en volwassenen met deze aandoening waarbij de diagnose nog nooit gesteld is en waarvan dus niet bekend is dat ze dit syndroom hebben. Dit zal het geval zijn bij mildere vormen van deze aandoening.

### **Bij wie komt een Chediak Higashi syndroom voor?**

Een Chediak Higashi syndroom is al voor de geboorte aanwezig. De meeste kinderen krijgen op babyleeftijd al vaak last van infecties. Gemiddeld zijn kinderen vijf jaar wanneer de diagnose gesteld wordt, omdat het vaak tijd kost om te achterhalen dat er sprake is van dit zeldzame syndroom. Een klein deel van de kinderen krijgt pas de eerste klachten rondom de tienerleeftijd en een nog kleiner deel van de mensen krijgt pas op volwassen leeftijd de eerste klachten.

Zowel jongens als meisjes kunnen een Chediak Higashi krijgen.

### **Wat is de oorzaak van een Chediak Higashi syndroom?**

#### *Foutje in erfelijk materiaal*

Het Chediak Higashi syndroom wordt veroorzaakt door een foutje op een stukje materiaal op het 1e-chromosoom. Om nog preciezer te zijn op het stukje van chromosoom 1 wat 1q42.3 wordt genoemd. De plaats van dit foutje wordt het LYST-gen genoemd.

#### *Autosomaal recessief*

Het Chediak Higashi syndroom erft op zogenaamd autosomaal recessieve manier over. Dat wil zeggen dat een kind pas klachten krijgt wanneer beide chromosomen 1 allebei een fout bevatten op plaats van het LYST-gen. Vaak zijn beide ouders drager van deze aandoening. Zij hebben zelf een chromosoom 1 met fout en een chromosoom 1 zonder fout. Doordat ze zelf ook een chromosoom 1 zonder fout hebben, hebben de ouders zelf geen klachten.

#### *Tekort aan eiwit*



Als gevolg van het foutje in het LYST-gen wordt een bepaald eiwit niet goed aangemaakt. Dit eiwit heet lysosomale trafficking regulator proteïne. Bepaalde onderdelen in alle lichaamscellen, lysosomen genoemd hebben dit eiwit nodig om goed te kunnen functioneren. Lysosomen spelen een belangrijke rol bij het opruimen van allerlei schadelijke stoffen in de cel. Zonder dit eiwit kunnen de lysosomen niet goed werken en stapelen schadelijke stoffen zich op. Vooral de cellen van het beenmerg en de cellen die pigment aanmaken kunnen niet goed functioneren omdat de lysosomen niet goed functioneren. Maar ook de hersencellen kunnen na enige tijd niet meer goed functioneren omdat ze te veel afwijkende lysosomen bevatten. Hersencellen met te veel afwijkende lysosomen sterven af. Hierdoor ontstaan problemen met denken en met bewegen.

### *Afweersysteem*

Als gevolg de afwijkende lysosomen in afweercellen, kunnen deze afweercellen het lichaam niet goed beschermen tegen infecties. Hierdoor zijn kinderen kwetsbaar om infecties te krijgen, vooral infecties veroorzaakt door bacteriën. Vooral een bepaald type afweercel, Natural Killer cel genoemd, functioneert bij kinderen met dit syndroom nauwelijks. Ook zogenaamde T-cellen functioneren minder goed dan gebruikelijk.

### *Hemofagocyterende lymfocytose (HLH)*

Kinderen met de typische vorm van Chediak Higashi syndroom krijgen vaak een episode waarin de klachten toenemen. Dit komt omdat het afweersysteem in deze periode overactief wordt en de afwijkende afweercellen zich snel vermenigvuldigen. De afwijkende afweercellen gaan massaal in de lymfeklieren, de milt en de lever zitten waardoor deze organen niet meer goed functioneren. Dit wordt Hemofagocyterende lymfocytose (HLH) genoemd. Hierdoor staan verschillende klachten die veel lijken op de klachten die kinderen met een lymfoom of met leukemie hebben.

Bij kinderen met de atypische vorm van dit syndroom komt deze periode met toename van klachten als gevolg van hemofagocyterende lymfocytose (HLH) niet voor.

## **Wat zijn de symptomen van Chediak Higashi syndroom?**

### *Variatie*

Niet alle kinderen met een Chediak Higashi syndroom hebben dezelfde symptomen. Ook de mate waarin kinderen last hebben van deze aandoening kan verschillen van kind tot kind. Het is niet mogelijk om van te voren te voorspellen hoeveel klachten een kind zal krijgen.

### *Vaak infecties*

Kinderen met de typische vorm van dit syndroom hebben een afweersysteem wat niet goed werkt. Daardoor zijn kinderen met dit syndroom vaak ziek als gevolg van een infectie. Deze kinderen krijgen snel last van infecties met een bacterie die streptokok of stafylokok wordt genoemd. Dit zijn bacteriën die ieder kind en volwassene op de huid heeft zitten. Het lukt het afweersysteem van het kind niet om een infectie met deze bacterie te overwinnen, zodat kinderen door deze bacteriën ernstig ziek kunnen worden. Vaak ontstaat er een longontsteking, een tandvleesontsteking of een ernstige ontsteking van de huid. Ook vreemde infecties met gisten of schimmels komen vaak voor bij kinderen met deze aandoening. Tieners en volwassenen met de atypische vorm zijn minder gevoelig voor het krijgen van ernstige infecties.

### *Minder pigment*

Kinderen en volwassenen met deze aandoening hebben minder bruin pigment in hun huid, haren en regenboogvlies van het oog. Daardoor hebben kinderen en volwassenen met deze



aandoening een licht gekleurde huid. Bij het ene kind valt dit meer op dan bij het andere kind. Soms komt de witte verkleuring alleen op bepaalde plaatsen in het lichaam voor en is ter plekke een witte verkleuring van de huid te zien. Ook zijn de haren vaak licht van kleur en kunnen ze op jonge leeftijd al een grijs zilveren glans hebben. De ogen hebben vaak een blauwe kleur. Het ontbreken van pigment valt meer op bij kinderen die van nature een donkere huid hebben dan bij kinderen die van nature al een blanke huid hebben. Het ontbreken van pigment wordt ook wel gedeeltelijk (partieel) albinisme genoemd.

### *Problemen met zien*

De ogen hebben bruin pigment nodig om goed te kunnen werken. Kinderen waarbij er minder pigment in de ogen aanwezig is, kunnen last krijgen van slechtziendheid. De mate van slechtziendheid kan enorm variëren. Door het ontbreken van pigment kunnen kinderen vaak niet goed tegen fel licht en zonlicht.

De ogen van kinderen met dit syndroom kunnen schokkerige bewegingen maken, dit wordt een nystagmus genoemd. Ook komt scheelzien vaker voor bij kinderen met dit syndroom.

### *Bloedneuzen en blauwe plekken*

Kinderen met de typische vorm van dit syndroom krijgen gemakkelijk last van een bloedneus. Ze krijgen dit vaker dan kinderen zonder dit syndroom, maar hebben hier meestal niet heel veel last van. Ook bloedend tandvlees komt vaker voor bij kinderen met dit syndroom. Ook hebben kinderen gemakkelijker blauwe plekken op de armen en de benen.

### *Tandvleesontsteking*

Kinderen met deze aandoening zijn gevoelig voor het krijgen van een tandvlees ontsteking. In ontstoken tandvlees kunnen bacteriën gemakkelijk groeien. Deze bacteriën kunnen zich verspreiden waardoor op een andere plek in het lichaam infecties kunnen ontstaan.

### *Toename klachten*

Een groot deel van de kinderen met de typische vorm van dit syndroom krijgt een periode waarin er in korte tijd toename ontstaat van klachten. Soms is een infectie de aanleiding voor het ontstaan van zo'n periode, soms is ook niet bekend waarom zo'n periode ontstaat. Tijdens deze periode krijgen kinderen last van koorts, opgezette klieren in de hals, een vergrote lever en milt, gele verkleuring van de huid en een tekort aan rode bloedcellen, witte bloedcellen en/of bloedplaatjes. Dit komt door een heftige reactie van het afweersysteem van het lichaam. Deze reactie wordt ook wel hemofagocyterende lymfocytose (HLH) genoemd. Deze reactie van het lichaam kan levensbedreigend worden. Dit komt omdat de lever en de milt niet goed functioneren en kinderen tijdens deze periode van toename van de klachten nog meer dan normaal vatbaar zijn voor infecties.

Kinderen en volwassenen met de atypische vorm hebben meestal geen periode waarin de klachten duidelijk toenemen.

### *Knik in de ontwikkeling*

Tijdens de puberteit kunnen kinderen een achteruitgang in hun ontwikkeling laten zien. Kinderen krijgen moeite met leren en het verwerken van nieuwe informatie. Het denken gaat vaak traag. Kinderen zijn stukken informatie die al bekend waren ineens kwijt. Op jonge leeftijd worden kinderen en volwassenen geleidelijk aan dement.

### *Problemen met bewegen*

Tijdens de puberteit of op jong volwassen leeftijd ontstaan ook problemen met bewegen. Het bewegen gaat steeds minder soepel, kinderen vallen gemakkelijker. Soms worden de benen en



de armen stijf, dit wordt spasticiteit genoemd. Ook kan een beeld van bewegen ontstaan wat veel lijkt op volwassenen met de ziekte van Parkinson, dit wordt parkinsonisme genoemd. Vaak krijgen kinderen problemen met het bewaren van het evenwicht, dit wordt ataxie genoemd. De handen kunnen een trillende beweging gaan maken, dit wordt tremor genoemd. Vaak werken de zenuwen in de armen en benen ook niet meer goed, dit wordt een polyneuropathie genoemd. Hierdoor hebben kinderen verminderd gevoel in de voeten, benen, handen en armen. Ook dit maken het lopen lastiger.

## **Hoe wordt de diagnose Chediak Higashi syndroom gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Bij kinderen die op jonge leeftijd vaak infecties hebben veroorzaakt door een bacterie in combinatie met een licht gekleurde huid en lichtgekleurde haren kan aan het Chediak Higashi syndroom worden gedacht. Er zijn echter ook andere aandoeningen die er voor kunnen zorgen dat kinderen op jonge leeftijd infecties hebben zodat nader onderzoek nodig is om vast te stellen dat er sprake is van het Chediak Higashi syndroom.

### *Bloedonderzoek*

Bloedonderzoek laat bij kinderen met het Chediak Higashi syndroom vaak afwijkingen zien. Er is vaak een tekort aan rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes, vooral in de fase van toename van klachten. De waarde van het stofje ferritine kan verhoogd zijn. De vetten (triglyceriden) in bloed kunnen verhoogd zijn, de waarde van het stofje fibrinogeen is vaak verlaagd in de fase van toename van klachten. Er zal bij kinderen met dit syndroom regelmatig bloed geprikt worden om te kijken of de bloedwaarden veranderen. Met een speciale techniek (dikke druppel) kan gezien worden dat in een bepaald type witte bloedcellen (neutrofielen genoemd) grote insluitsels gevonden worden. Dit is heel specifiek voor deze aandoening.

### *Onderzoek haar*

Onderzoek van een haar onder de microscoop kan aantonen dat de haren te weinig pigment bevatten. Het pigment wat wel in de cellen zit is samengeklonterd in groepjes. Ook dit is een aanwijzing voor deze aandoening.

### *DNA-onderzoek*

De diagnose kan bevestigd worden door middel van DNA onderzoek. Bij negen van de tien kinderen en volwassenen wordt een foutje in het stukje erfelijk materiaal van chromosoom 1 in het LYST-gen gevonden.

### *ECHO van de buik*

Door middel van een ECHO onderzoek van de buik kan gekeken worden of de lever en de milt vergroot raken als teken die wijst op het ontstaan van de fase van toename van klachten. Kinderen met de atypische vorm krijgen elk jaar een ECHO van de buik.

### *Oogarts*

Kinderen met dit syndroom worden jaarlijks gezien door de oogarts. De oogarts kan bekijken hoeveel pigment in het regenboogvlies aanwezig is en welke gevolgen dit voor het zicht heeft.

### *MRI scan*

Op een MRI scan van de hersenen en het ruggenmerg is te zien dat het volume van de hersenen en van het ruggenmerg geleidelijk aan minder wordt in de loop van de jaren.



## *EMG*

Met een EMG kan de werking van de zenuwen in de armen en benen worden onderzocht. Bij kinderen met het Chediak Higashi syndroom is met dit onderzoek aan te tonen dat deze zenuwen in de armen en benen niet goed functioneren. Dit wordt een axonale polyneuropathie genoemd.

## *Tandarts*

Kinderen met deze aandoening worden regelmatig gezien door de tandarts om te zorgen dat het tandvles in een goede conditie blijft.

## **Hoe wordt Chediak Higashi syndroom behandeld?**

### *Kinderhematoloog*

Kinderen met dit syndroom staan vaak onder controle van een kinderhematoloog, een arts die alles weet van rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes.

### *Antibiotica*

Infecties die worden veroorzaakt door een bacterie zullen behandeld moeten worden met een antibioticum om te zorgen dat de infectie overwonnen wordt. Het hangt van het type infectie af welke antibioticum nodig is en of dit antibioticum via de mond of via een infuus gegeven moet worden. Wanneer kinderen heel frequent infecties hebben, kan er voor gekozen om een aantal dagen per week uit voorzorg antibiotica te geven om hiermee een deel van de infecties te voorkomen. Ook wordt antibiotica uit voorzorg aangeraden wanneer kinderen een ingreep bij de tandarts moeten ondergaan (gaatjes vullen, tandvlesbehandeling).

### *Voorzichtig met bloed verdunnende medicijnen*

Kinderen en volwassenen met dit syndroom moeten voorzichtig zijn met bloed verdunnende medicijnen omdat zij gemakkelijker een bloeding kunnen krijgen. Belangrijk om te weten is dat pijnstillers zoals ibuprofen, naproxen of diclofenac ook bloed verdunnend zijn en daarom beter niet gegeven kunnen worden.

### *Voorzorgsmaatregelen voor een operatie*

Wanneer kinderen met deze aandoening geopereerd moeten worden, dan is het belangrijk dat een aantal voorzorgsmaatregelen genomen worden. De kinderhematoloog kijkt of kinderen voor de operatie behandeld moeten worden met het stofje DDAVP om bloedingen tijdens de operatie te voorkomen. In noodsituaties bij bloedingen hebben kinderen een infuus met bloedplaatjes nodig om een bloeding tot stilstand te brengen.

### *Vaccinaties*

Kinderen met dit syndroom mogen normaal vaccinaties krijgen. Soms krijgen zij extra vaccinaties om bepaald type infecties te voorkomen.

### *Beenmerg transplantatie*

Kinderen met de typische vorm van het Chediak Higashi syndroom die niet in de fase van toename van klachten zitten, kunnen een zware behandeling krijgen met een beenmerg transplantatie om deze fase van toename van klachten te voorkomen. Dit is een zware behandeling, waarbij kinderen eerst behandeld worden met chemotherapie. Nadien krijgen ze het beenmerg van een geschikte passende donor. Op deze manier kunnen kinderen met dit syndroom normaal functionerend beenmerg krijgen. De levensbedreigende fase van toename



van klachten kan hierdoor voorkomen worden. Een beenmerg transplantatie kan helaas niet voorkomen dat er problemen ontstaan met denken, leren en bewegen.

### *Behandeling in de fase van toename van klachten*

Wanneer kinderen al in de fase van toename van klachten zijn, dan zal de hemofagocyterende lymfocytose eerst behandeld moeten worden. Ook hiervoor is een behandeling met verschillende vormen van chemotherapie gedurende een aantal weken nodig. Dit is dezelfde behandeling dan de behandeling die kinderen met een hemofagocyterende lymfocytose (HLH) om een andere reden. Wanneer het lukt om de hemofagocyterende lymfocytose (HLH) te onderdrukken met deze chemotherapie, dan kan daarna bekeken worden of het kind in voldoende conditie is om een beenmerg transplantatie te krijgen.

### *Zonnebrand crème*

Kinderen met deze aandoeningen moeten zich buiten goed insmeren met zonnebrand crème omdat zij gemakkelijk verbranden als gevolg van zonlicht. Ook is het beter om tussen 11 en 15 niet buiten in de felle zon te komen.

### *Zonnebril*

Aan alle kinderen met minder pigment wordt aangeraden om een zonnebril met een goed UV-B filter te dragen om de ogen te beschermen tegen zonlicht.

### *Oogarts*

De oogarts kan kijken of een kind die slechtziend is als gevolg van deze aandoening baat heeft bij een bril om beter te kunnen zien.

### *Kinderfysiotherapie*

Een kinderfysiotherapeut kan kinderen helpen hoe zij zich zo goed mogelijk kunnen bewegen ondanks de problemen die zij met bewegen hebben. Ook probeert de fysiotherapeut er voor te zorgen dat kinderen geen vergroeiing van hun gewrichten krijgen wanneer ze zelf onvoldoende kunnen bewegen.

### *Kinderlogopedie*

De logopedist kan adviezen geven hoe het slikken, eten, drinken en praten zo goed mogelijk kan verlopen.

### *Ergotherapie*

Een ergotherapeut kan adviezen geven hoe het functioneren van een kind met problemen met bewegen zo optimaal mogelijk kan verlopen. De ergotherapeut weet wat voor hulpmiddelen er allemaal mogelijk zijn om de verzorging en dagelijkse bezigheden van een kind zo soepel mogelijk te laten verlopen.

### *Revalidatiearts*

De revalidatiearts coördineert de verschillende behandelingen en vervolgt de ontwikkeling van kinderen met Chediak Higashi syndroom. De revalidatiearts geeft ook adviezen voor aangepaste schoenen of het gebruik van bijvoorbeeld spalken.

### *Begeleiding*

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kan begeleiding geven hoe het hebben van deze ernstige aandoening een plaats kan krijgen in het dagelijks leven. Het kost vaak tijd voor



ouders om te verwerken dat de toekomstverwachtingen van hun kind er anders uit zien dan verwacht zal zijn.

### *Contact met andere ouders*

Door middel van een oproepje op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere kinderen en hun ouders/verzorgers die ook te maken hebben met het Chediak Higashi syndroom.

## **Wat betekent het hebben van een Chediak Higashi syndroom voor de toekomst?**

### *Chronische ziekte*

Wanneer het lukt om kinderen met de klassieke vorm op tijd te behandelen met een beenmergtransplantatie dan lukt het vaak om van dit syndroom een chronische ziekte te maken. Door middel van een beenmerg transplantatie kan de fase waarin de hemofagocyterende lymfocytose ontstaat worden voorkomen.

### *Problemen met bewegen en leren*

Kinderen met de typische vorm van dit syndroom na beenmergtransplantatie en kinderen en volwassenen met de atypische vorm krijgen bijna allemaal problemen met bewegen en met leren. Deze problemen nemen toe in de loop van de tijd. Het tempo waarin deze problemen toenemen, verschilt van kind tot kind en valt van te voren maar moeilijk te voorspellen. Vaak hebben kinderen en volwassenen in de loop van de tijd een rolstoel nodig om zich te kunnen verplaatsen.

### *Huidkanker*

Volwassenen met dit syndroom hebben een verhoogde kans om huidkanker te krijgen, omdat hun huid gemakkelijker verbrand als gevolg van de verminderde hoeveelheid pigment in de huid.

### *Levensverwachting*

De levensverwachting van kinderen met dit syndroom kan verkort zijn, vooral de fase van toename van klachten is een fase die levensbedreigend kan worden. De behandeling met een beenmerg transplantatie is een zware behandeling, er bestaat een kans om te overlijden als gevolg van deze behandeling. Een deel van de kinderen zal helaas niet de volwassen leeftijd bereiken.

Ook volwassenen kunnen een verkorte levensverwachting hebben als gevolg van ernstige problemen met bewegen die kunnen maken dat zij kwetsbaarder zijn om bijvoorbeeld een levensbedreigende longontsteking te krijgen.

### *Kinderen*

Er zijn een paar volwassen vrouwen bekend die kinderen hebben gekregen. Hun zwangerschap en bevalling is normaal verlopen en heeft geen gevolgen gehad voor de ziekte bij de moeder. De kinderen zijn gezond geboren. Of dit voor alle vrouwen geldt, is niet bekend, daarvoor is de ziekte te zeldzaam.

Kinderen van een volwassene hebben een hele kleine kans om zelf ook het Chediak Higashi syndroom te krijgen. Dit zou alleen kunnen wanneer de partner drager is van een foutje in het LYST-gen. De kans hierop is erg klein. Het is wel mogelijk te testen of de partner dit heeft.



## Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans op het krijgen van een Chediak Higashi syndroom?

Chediak Higashi syndroom is een autosomaal recessieve aandoening. Vaak zijn beide ouders drager van een foutje en hebben ze zelf geen klachten omdat zij nog een ander chromosoom zonder fout hebben. Broertjes en zusjes hebben 25% kans om ook deze aandoening te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

### *Prenatale diagnostiek*

Wanneer bekend is wel foutje in het erfelijk materiaal er voor heeft gezorgd dat er sprake is van het Chediak Higashi syndroom, dan is het mogelijk om tijdens een volgende zwangerschap door middel van een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie te kijken of dit kindje ook het Chediak-Higashi syndroom heeft.

### *Pre-implantatie techniek*

Ook bestaat er een mogelijkheid om zwanger te worden via IVF waarbij na de bevruchting gekeken kan worden welke embryo's geen foutje bevatten in het erfelijk materiaal, zodat een van deze embryo's kan worden terug geplaatst in de baarmoeder van de moeder. Dit is wel een ingrijpende behandeling voor de moeder. Voor meer informatie zie [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)

## Referenties

1. Neurologic involvement in patients with atypical Chediak-Higashi disease. Introne WJ, Westbroek W, Cullinane AR, Groden CA, Bhambhani V, Golas GA, Baker EH, Lehky TJ, Snow J, Ziegler SG, Adams DR, Dorward HM, Hess RA, Huizing M, Gahl WA, Toro C. *Neurology*. 2016;86:1320-8
2. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, Kallel CH, Hachicha M. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016;9:71-5
3. Chédiak-Higashi syndrome: brain MRI and MR spectroscopy manifestations. Lolli V, Soto Ares G, Pruvo JP, Abou Chahla W, Jissendi-Tchofo P. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1253-7.

## Links

Laatst bijgewerkt: 25 juni 2016

Auteur: JH Schieving