

GRİSCCELLİ SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

*Şebnem ÇALKAVUR¹, Erkin SERDAROĞLU¹, Berna ŞAYLAN¹, Ragıp ORTAÇ²,
Necil KÜTÜKÇÜLER³, Mustafa BAK⁴*

ÖZET

Griscelli Hastalığı otozomal resesif geçişli nadir bir hastalık olup, açık ten rengi, gümüş grisi saçlar, tekrarlayan ateş atakları ve enfeksiyonlarla karakterizedir. Sendromda ayrıca değişik derecelerde immun yetersizlik ve geniş bir spektrum içerisinde nörolojik bozukluklar görülebilir.

Bu yazıda ateş yüksekliği ve öksürük yakınmalarıyla başvuran 3.5 aylık bir kız olgu sunulmuştur. Öyküsünden, iki ay önce idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatırıldığı, 3. dereceden akraba bir anne-babanın, 2. çocukları olup, ilk çocuklarının da benzer fizik özelliklere sahip olduğu, 5 aylıktan ateş nedeniyle yatırıldığı hastanede eksitus olduğu öğrenildi. Fizik bakışında; gelişimi normal, ateş 37.8 °C(aksiller), cildinin açık renkli, saçlarının gümüş grisi renkte, karaciğer ve dalağın midklavikuler hatta 3'er cm palpabl olması dışında, diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi. Rutin laboratuvar incelemelerinde, lökopeni dışında patoloji saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu normal, lökopeni sepsise sekonder olarak değerlendirildi. Serum immunoglobulinleri normal, lenfosit panelinde; CD19: %11 (ND:31-48) olarak düşük bulundu. Soygeçmişinde kardeş öyküsü olması ve hastanın fenotipik özellikleri ile Griscelli Hastalığı düşünüldü. İkili antibiyotik tedavisinin 4. gününde ateş yüksekliğine hakim olundu ve pansitopenisinde de düzelme saptandı. Tanı saç telinin ışık mikroskopik incelemesi ve kliniğe dayalı olarak kondu ve hasta kemik iliği transplantasyonu yapılan bir merkeze sevk edildi. Tekrarlayan enfeksiyon etyolojisinde, belirgin fenotipik özellikler gösteren olgularda Griscelli Sendromu da düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Griscelli, gümüş grisi saç, açık ten rengi

Griscelli Syndrome: A Case Report

Summary

Griscelli syndrome is an uncommon autosomal recessive disorder characterized by relatively light skin colour, hair with a silvery gray sheen, recurrent episodes of fever with or without a detectable infection. Syndrome most often includes variable immunodeficiency and a broad spectrum of neurologic disorders.

In this article we presented a 3.5 months old girl who presented with fever and cough. Her history revealed that she had been hospitalised two months ago with a urinary tract infection, having been the second child of third degree related parents, whose first child with similar physical characteristics had died at age of 5 months after hospitalization due to high fever. Our patient's clinical findings consisted of normal development, low grade fever (37,8 °C, axillar), light skin color, silvery gray sheen to the hair and progressive hepatosplenomegaly. The laboratory analysis showed leucopenia considered to be secondary to the sepsis. Bone marrow aspiration was normal. Immunologic study was also normal, except for the lymphocyte panel in which CD 19 : 11% (Normal range: 31-48) was low. Family history and fenotypical features suggested Griscelli syndrome. In fourth day of treatment with antibiotics, the fever was under control and the pancytopenia had improved. The syndrome was confirmed by pathognomonic light microscopic features in fair. The patient was referred for bone marrow trasplantation. Griscelli syndrome should be considered when dealing with recurrent infections in patients with typical fenotypical features.

Key words: Griscelli, silver-gray hair, light skin colour

Griscelli Hastalığı otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. İlk kez 1978 yılında tanımlanmış olup, klinik bulguları açık ten rengi, gümüş grisi saçlar, tekrarlayan ateş atakları ve enfeksiyonlarla karakterizedir¹⁻⁴. Griscelli sendromunda bu temel klinik bulgular'ın yanısıra, değişik derecelerde immun yetersizlik ve santral sinir sistemi tutuluşuna ait hafif kognitif bozukluktan, konvülziyona ve hatta motor retardasyon, ataksi, paralizye dek geniş

bir spektrum içerisinde nörolojik bozukluklar görülebilir^{4,5}. Bir çok olguda değişik derece ve görünümünde immun yetmezlik de birlikte bulunabildiği gibi, farklı nörolojik tablolar da olaya eşlik edebilir.

Bu makalade, tekrarlayan dirençli enfeksiyon ve ateş yükseklikleri olan 3.5 aylık bir kız olgu nadir gözlenmesi nedeniyle sunulmuştur.

¹ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İZMİR

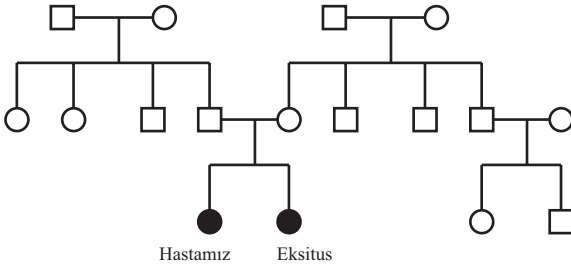
² Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, İZMİR

⁴ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Pediatrik Nefrolog Anabilim Dalı, İZMİR

OLGU SUNUMU

Ateş yüksekliği ve öksürük yakınmalarıyla başvuran 3.5 aylık kız hastanın öyküsünden üç gün önce ateş yüksekliği ve aralıklı öksürüğünün başladığı, olgunun iki ay önce idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatırıldığı, üçüncü kuşak sefalosporin verildiği ancak düzelme olmaması üzerine aminoglikozid eklendiği öğrenildi. 3. dereceden akraba bir anne babanın, 2. çocukları olup, ilk çocuklarının benzer fizik özelliklere ve kliniğe sahip olduğu, 5 aylıkken ateş nedeniyle yatırıldığı hastanede eksitus olduğu öğrenildi (Şekil 1).



Şekil 1: Olgunun aile ağacı

Fizik bakısında; Ateş 38.7 °C (Aksiller), Ağırlık: 6860gr (75-90p), Boy: 62cm (50-75p), Başçevresi: 40cm (25-50p) idi. Cilt açık renkli, saçlar gümüş grisi renkteydi (Resim 1). Kalp ve akciğer dinleme bulguları olağan olup, karaciğer midklavikuler hatta 3 cm ve dalak 3 cm palpabl bulundu. Nörolojik bakı olağan olarak değerlendirildi.



Resim 1: Griscelli sendromlu olgu.

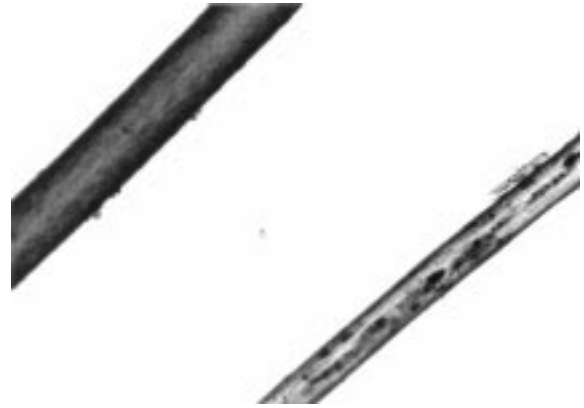
Laboratuvar incelemelerinde;

Hb: 10.1 gr/dl, lökosit: 3100/mm³, trombosit: 37000/mm³, periferik yaymada % 28 polimorfonükleer lökosit, % 67 lenfosit, % 5

monosit saptandı. Eritrositler normokrom, normositer ve trombositler yeterli sayıda - kümeli görünümdeydi. Kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubinler, total protein, albumin ve globulin değerleri, fibrinojen, total kolesterol ve lipidler normal bulundu. Trigliserid düzeyi 226 mg olarak yüksek bulundu. Serum immunglobulinleri yaşa göre normal değerlerdeydi. PPD 2 mm olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali dışında patoloji saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu normosellüler heterojen kemik iliği olarak değerlendirildi. Lenfosit panelinde; CD3 : %47 (ND:31-67), CD19: %11 (ND:31-48), CD4: %29 (ND:19-29), CD8: %18 (ND:18-28), NK: %21 (ND:11-19) olarak bulundu. Burst testi %89 ve CD11a:%100, CD18:%100 bulunarak, normal olarak değerlendirildi.

Hastanın alınan idrar, gaita ve kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

Saç telinin ışık mikroskopik görüntüsünde; saç gövdesi boyunca pigment kümeleri saptandı (Resim 2).



Resim 2:X100, saç telinin ışık mikroskopik görüntüsü, saç gövdesi boyunca pigment kümeleri.

Klinik İzlem ve Tedavi:

Ateş yüksekliği nedeniyle yatırılan olgunun soygeçmişinde kardeş öyküsü olması ve hastanın kliniği ile Griscelli Hastalığı düşünüldü. Geniş spektrumlu ikili antibiyotik tedavisinin 4. gününde hastanın ateş yüksekliğine hakim olundu ve genel durumunda düzelmeye birlikte pansitopenisinde de düzelme saptandı. Ayırıcı tanı açısından yapılan Burst testi ve lökosit adezyon testleri normal olarak değerlendirildi. Tanı saç telinin ışık mikroskopik incelemesi ve

kliniğe dayalı olarak konuldu. Uygun tedavinin kemik iliği nakli olması nedeniyle anne ve babanın doku tipleri tayin ettirildi ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) amacıyla ile KİT yapılan bir merkeze sevk edildi.

TARTIŞMA

Griscelli Hastalığı, Chediak Higashi Sendromu ve familial eritrofagositik lenfositosis patofizyolojileri birbirine benzeyen, otozomal resesif geçişli nadir rastlanılan hastalıklardır. Her üç hastalıkta da tekrarlayan ateş atakları, hepatosplenomegali, pansitopeni, serebral tutulum, retikuloendotelial sistem ve beyinde, değişik derecelerde lenfositosis infiltrasyon görülebilir⁶.

Griscelli Sendromunda tanı, deri ve saçtan alınan örneklerde pigmenter dilüsyon, bitişik keratinositlerin seyrek pigmentasyonu ile kutanöz melanositlerde matür melanozom birikimi ve saç gövdesinde pigment kümelerinin varlığı ile konur^{2,7}. Olgumuzun tanısı da klinik özellikleri yanısıra, saç telinin ışık mikroskopik incelemesi ile konmuş olup, saç gövdesi boyunca pigment kümeleri saptandı.

Hastaların deri ve saç rengindeki açıklık doğumdan itibaren vardır. Klinik başlangıç 4 ay ile 4 yaş arasındadır³. Olgumuzda da doğumdan itibaren klinik bulguların var olması erken tanı konmasına yardımcı olmuştur.

Klinik patognomonik özellikleri yanısıra, bir çok hastada kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofaj aktivasyon sendromu (hemofagositik sendrom olarak da bilinir) da gelişir ve kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı takdirde en geç ilk beş yaşta ölümle sonuçlanır^{3,7}. Var olan immunolojik anormallikler çok değişken olup, en sık bozulmuş natural killer hücre aktivitesi, PPD ve kandidine geç tip hipersensitivite yokluğu, mitojenlere bozuk yanıt, sekonder hipogamaglobulinemi, fonksiyonel granülositik anormalliklere dek geniş bir spektrum sergiler^{2,3,7}. Bizim olgumuzda da ateş epizodları, tekrarlayan enfeksiyonlar mevcut olup, olguda pansitopeni mevcuttu. İmmünglobulinler yaşa göre normal iken, lenfosit panelinde B lenfositlerde (CD 19 düzeyi) düşüklük saptanmıştır.

Bazı Griscelli hastalıklı olgular ise erken dönemde belirgin immun anormalliklere sahip olmaksızın şiddetli nörolojik bulgularla gelirler⁷. Nörolojik bulgular değişikdir. Bir ailenin dört

üyesinde rekürren enfeksiyonlar olmaksızın hafif kognitif gecikmeden konvülfif bozukluğa dek farklı görünümde bulgular saptanmıştır⁵. Yine bazı hastalarda enfeksiyonlar, ateş ve hepatosplenomegaliye ek olarak sadece hipotoni ve motor retardasyon gözlenirken, başlangıçta hemofagositik sendrom benzeri bulgularla gelip, klinik izleminde panserebellar sendrom gelişen bir olgu da bildirilmiştir⁴. Bizim olgumuzda da nörolojik bulgu saptanmamış olup, ortaya çıkıp çıkmayacağı izlem içerisinde kendini gösterecektir. Refrakter anemi ve artmış blast saptanan miyelodisplastik sendromlu bir olguda Griscelli hastalığı tanımlanmış olup, ayrıntılı periferik yayma ve kemik iliği incelemelerinin yapılması ile bu tür olguların sayısının artacağına inanıldığı belirtilmektedir⁸. Hastamızda pansitopeni bulguları antibiyoterapi sonrası düzelmiş olup, ağır enfeksiyona sekonder olarak düşünülmüştür.

Hastalık tanısı; dış görünüm özellikleri, kliniği, aile öyküsü, saç telinin incelenmesi ve genetikle konulabilir. Otopsi sonucunda tanımlanan olgularda karaciğer, dalak ve santral sinir sisteminde lenfositosis tutulum bulguları saptanmıştır⁹. Griscelli Sendromlu iki olguda 15q21'de lokalize MyoVa geninde mutasyon saptanmıştır. Ancak dört Griscelli sendromlu hastada MyoVa proteini gösterilmesine karşın, MyoVa gen kodu zincirinde bir mutasyon tespit edilememiştir. Bu hastaların daha ileri haplotip analizleri MyoVa genine 7.3 cM'den daha yakın ikinci bir genin varlığını kuvvetle düşündürmektedir¹⁰. Bir başka çalışmada ise, 15q21'de RAB27A'da mutasyon bulunan hastalarda klinik gidiş hemofagositik sendroma benzer şekilde iken, MyoVa mutasyonunda bu kliniğin gelişmediği gözlemlenmiştir⁷. Biz de olgumuzun genetik incelemesini yaptırtmak için girişimlerde bulduk. Hastalığın tedavisi yalnızca kemik iliği transplantasyonu ile mümkün olup başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{1,3}. Kliniği tipik olan ve saç telinin ışık mikroskopisi ile de kesin tanı konulabilen hastalık, araya girecek enfeksiyonların uygun tedavisinin ardından kemik iliği transplantasyonu yapılabildiği takdirde sonuçlar yüz güldürücü olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Baumeister FA, Stachel D, Schuster F, Schmid I, Schaller M, Wolff H et al. Accelerated phase in partial albinism with immunodeficiency (Griscelli

- syndrome): genetics and stem cell transplantation in a 2 month- old girl. Eur J Pediatr 2000; 159: 74-78.
2. Mancini AJ, Chan LS, Paller AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1998;38: 295-300.
 3. Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). J Pediatr 1994; 125: 886-895.
 4. Haraldsson A, Weemaes CM, Bakkeren JA, Happle R. Griscelli disease with cerebral involvement. Eur J Pediatr 1991; 150: 419-422.
 5. Hurvitz H, Gillis R, Klaus S, Klar A, Gross-Kieselstein F, Okon E. A kindred with Griscelli disease: spectrum of neurological involvement. Eur J Pediatr 1993; 152: 402-405.
 6. Hasanoğlu A, Aral Z, Gücüyener K, Öztürk G, Özsoylu S, Sencer H. Griscelli Hastalığı (Bir vaka takdimi). T Klin Pediatri 1994;3:61-64.
 7. Schneider LC, Berman RS, Shea CR, Perez- Atayde AR, Weinstein H, Geha RS. Bone marrow transplantation (BMT) for the syndrome of pigmentary dilution and lymphohistiocytosis (Griscelli's syndrome). J Clin Immunol 1990; 10: 146-153.
 8. Cetin M, Hiçsönmez G, Göğüs S. Myelodysplastic syndrome associated with Griscelli syndrome. Leuk Res 1998; 22: 859-862.
 9. Göğüs S, Topcu M, Küçükali T, Akçören Z, Berkel I, Ersoy F et al. Griscelli syndrome: report of three cases. Pediatr Pathol Lab Med 1995;15: 309-319.
 10. Pastural E, Ersoy F, Yalman N, Wulffraat NGrillo E, Özkinay F et al. Two genes are responsible for Griscelli Syndrome at the same 15q21 locus. Genomics 2000; 63: 299-306.

YAZIŞMAADRESİ

Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim
Hastanesi Alsancak-İZMİR

Telefon : 0-232 489 56 56- 336
Faks : 0232- 489 23 15

Geliş Tarihi : 23.10.2000
Kabul Tarihi : 11.06.2002