

Griscelli sendromu, iki kardeş olgu sunumu

Griscelli syndrome, report of two sblings

Ali Bay¹, Murat Özcan², Elif Aktekin¹, Alper Doğan², Fatih Yılmaz²

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

Griscelli sendromu, değişik düzeyde immun yetmezlik ve parsiyel albinizm ile karakterize nadir gözlenen otozomal resesif bir bozukluktur. Saç tellerinin mikroskopisinde, gümüş grisi renk ve geniş kümeleşen melanosomlar teşhis koydurucudur. Belirli enfeksiyonlara artmış eğilim mevcut olup hayatı tehdit eden lenfohistiositik sendrom gelişimine de meyil vardır. Bu hastalığın 3 tipi tanımlanmıştır. Biz Griscelli sendromlu iki kardeşte 2 ay ara ile gelişen hemofagositik sendromu rapor ettik.

Anahtar kelimeler: Ateş; Griscelli sendromu; hemofagositik sendrom.

Abstract

Griscelli syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by partial albinism with variable immunodeficiency. Silvery grey hair with large, clumped melanosomes on microscopy of hair shafts is diagnostic. There is increased susceptibility to certain infections and tendency to develop a life threatening hemophagocytic syndrome. There are three types of this syndrome described. We report two sblings with Griscelli syndrome whom developed hemophagocytic syndrome in two months intervals.

Keywords: Fever; Griscelli syndrome; hemophagocytic syndrome.

Giriş

Griscelli sendromu çeşitli derecelerde hipopigmentasyon, gümüş grisi saçlar, tekrarlayan ateş ve enfeksiyonlar, değişik derecelerde immun yetmezlik ve geniş bir spektrum içerisinde nörolojik bozuklukların da eşlik edebildiği nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Hastaların çoğu bir ay ile 8 yaş arasında tanı almaktadır ve hayatı tehdit eden lenfohistiositik sendrom gelişimine meyil vardır. Erken dönemde tanı konamayan ve hemofagositik sendrom gelişen hastaların seyri ölümcül olabilmektedir (1). İmmün sistemdeki defektler hemofagositik lenfohistiositozis olarak bilinen makrofaj hiperaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Burada kliniğimize sebebi bilinmeyen ateş nedeni ile sevk edilen ve Griscelli Sendromu tanısı koyduğumuz ve hemofagositik sendrom gelişen kardeş iki hastamızı sunduk.

Olgu 1

İki yaşında kız hastanın öyküsünden onbeş gündür devam eden ateşinin olduğu, on gün başka bir hastanede yatırıldığı, antibiyotik tedavisine rağmen ateşlerinin düşmemesi üzerine hastanemize yönlendirildiği öğrenildi. Hasta sağlıklı anne ve babanın ikinci çocuğuydu. Miadında normal spontan vajinal yol ile problemsiz bir gebelikten sonra doğmuştu. Doğum kilo, boy ve baş çevresi normal sınırlarda idi. Anne ve baba amca çocuklarıydı. Fizik muayenesinde aksiller ateş 39°C, cilt soluk ve ikerik görünümde, saçlar gümüş gri renkte, bilateral submandibuler 3 cm lenfadenomegalisi vardı (Resim 1). Karaciğer ve dalak kosta altında 5 cm ele geliyordu. Nörolojik muayene olağandı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında beyaz küre sayısı

(WBC): 2900/mm³, hemoglobin (Hb): 10.8 g/dl, trombosit sayısı (PLT): 44 000 /mm³ idi. Protrombin zamanı (PT): 18 sn (11-14.2), INR: 1.3 (0.85-1.2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 41 sn (26-37.2) bulundu. Serum biyokimyasında aspartat aminotransferaz (AST): 332 U/lt (5-34), alanin aminotransferaz (ALT): 61 U/lt (5-33), total bilirubin: 7.4 mg/dl (0.1-1.2), direk bilirubin: 6.4 g/dl (0.1-0.3), albumin: 3.5 g/dl (3.5-5.2), fibrinojen: 139 mg/dl (200-400), trigliserid: 936 mg/dl (10-200), ferritin: 1411 ng/ml (13-150) idi. Mikrobiyolojik taramasında Parvovirus B19 IgM pozitif olarak saptandı.

Yapılan kemik iliği aspirasyonunda çok sayıda hemofagositoz yapmış histiosit gözlendi. Hastanın saç ışıık mikroskobu ile incelendiğinde, saçta düzensiz pigment kümelenmesi görüldü (Resim 2). Hastadaki mevcut klinik ve laboratuvar bulguları, kemik iliği değerlendirmesi ve saç telinin ışık mikroskobunda incelenmesi sonucunda hemofagositik sendrom gelişmiş Griscelli Sendromu tanısı kondu. Hastaya HLH 2004 kemoterapi protokolü başlandı. Tedavinin 96. saatinde bakılan tam kan sayımında WBC: 4300/mm³, Hb: 10.9 g/dl, PLT: 70.000/mm³, tedavinin birinci haftasının sonunda bakılan tam kan sayımında WBC: 5500/mm³, Hb: 11.9 g/dl, PLT: 137.000/mm³ olarak bulundu. Hastanın ateşi birinci hafta sonunda düştü ve karaciğer fonksiyon testleri ile bilirubin değerleri üçüncü haftanın sonunda normale döndü. Hastanın yapılan aile taramasında kök hücre nakli için uygun vericisi bulunamadı. Hasta 9 aydır sorunsuz bir şekilde takip edilmekte ve aile dışı nakil için uygun verici beklemektedir.

İletişim/Correspondence to: Ali Bay, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

Tel: +90 342 3606060 abay1968@yahoo.com

Geliş Tarihi: 22.03.2013 **Kabul Tarihi:** 29.04.2013

Received: 22.03.2013 **Accepted:** 29.04.2013

DOI: 10.5455/GMJ-30-2013-138

www.gantep.edu.tr/~tipdergi

ISSN 1300-0888



Resim 1. Gümüş gri renkte saçlar.



Resim 2. Saç telinde saçta düzensiz pigment kümelenmesi.

Olgu 2

Birinci hastanın ablası 4 yaşında kız hasta 10 gündür devam eden ateş yakınması ile hastanemize başvurdu. Hasta sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğuydu. Miadında normal spontan vajinal yol ile problemsiz bir gebelikten sonra doğmuştu. Doğum kilo, boy ve baş çevresi normaldi. Fizik muayenede ateş 39°C, cilt soluk ve ikterik, saçlar gümüş gri renkte idi. Karaciğer ve dalak kosta altında 3 cm ele geliyordu. Nörolojik muayene olağandı.

Laboratuar incelemelerinde WBC: 4300/mm³, Hb: 6.2 g/dl ve PLT: 80.000 /mm³ idi. PT: 22 sn (11-14.2), INR: 3.1 (0.85-1.2) ve aPTT: 56.9 sn (26-37.2) idi. Serum biyokimyasında AST: 658 U/lt (5-34), ALT: 109 U/lt (5-33), total bilirubin: 6.7 mg/dl (0.1-1.2), direk bilirubin:

5.1 mg/dl (0.1-0.3), albumin: 1.4 g/dl (3.5-5.2), fibrinojen: 60 mg/dl (200-400), trigliserid: 147 mg/dl (10-200), ferritin: 21262 ng/ml (13-150) olarak bulundu. Mikrobiyolojik taramasında viral veya bakteriyel bir etken saptanmadı. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda çok sayıda hemofagositoz yapmış histiosit gözlemlendi. Hastanın saç ışı ışık mikroskobu ile incelendiğinde, saçta düzensiz pigment kümelenmesi görüldü. Hemofagositik sendrom gelişmiş Griscelli Sendromu tanısı konan hastaya HLH 2004 tedavi protokolü başlandı. Tedavinin ikinci haftasında ateşleri düştü ve dördüncü haftada karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara döndü. Altı aydır çocuk hematoloji polikliniğinden izlenen hasta halen aile dışı kök hücre nakli için uygun verici beklemektedir.

Tartışma

Griscelli sendromu immunolojik anormallikler ve çeşitli derecelerde hipopigmentasyon ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Lenfositler içindeki melanin granüllerinin transport defektinin sonucu olarak saçlar gümüş rengine, deri ise hipopigmentedir. İmmun sistemdeki defektler hemofagositik lenfohistiositozis olarak bilinen makrofaj hiperaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Griscelli sendromunun 3 tipi tanımlanmaktadır (2). MYO5A gen mutasyonu nedeni ile nörolojik defektlerle giden tip, RAB27A mutasyonundan kaynaklanan ve genellikle virüslerle tetiklenen hemofagositik lenfohistiositoz epizotları ile karakterize tip ve melanofilin gen mutasyonunun sebep olduğu hipopigmentasyonla sınırlı olan tiptir.

Literatürde Griscelli sendromu olgularının çoğu Akdeniz ülkeleri ve ülkemizden bildirilmektedir. Bunun önemli sebeplerden birisi akraba evliliğinin yüksek oranda olmasıdır.

Hastalığa özgü bozukluklar, saçta pigment birikimi, melanositlerde matür melanozomların artışı ve komşu keratinositlerde pigmentasyon azalışıdır. Akselere fazda kontrolsüz T-hücre ve makrofaj aktivasyonu sonucu hemofagositik sendrom gelişerek ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni görülmektedir. Başvuru sırasında ateşi olan olgularımızda yapılan kemik iliği yaymasının incelenmesinde çok sayıda hemofagositoz varlığı görülmüştü. Hepatosplenomegalisi ile pansitopenisi de olan hastamızda hemofagositik sendrom geliştiği saptandı.

Griscelli Sendromunun ayırıcı tanıda Chediak-Higashi sendromu da düşünülmelidir. Chediak-Higashi sendromunda periferik kan yaymasında lökositlerin içinde dev sitoplazmik granüllerin görülmesi çok tipiktir. Ayırıcı tanıda düşünülecek diğer hastalık Elejalde sendromudur. Elejalde sendromunu Griscelli sendromu ve Chediak-Higashi sendromundan ayıran özellik ise rekürren akselere fazların olmamasıdır. Elejalde sendromunda ciltte elektron mikroskop ile fibroblastlarda PAS pozitif lizozomal inklüzyonlar görülür (3).

Bizim olgularımızda da ateş epizotları, tekrarlayan enfeksiyonlar ve değişik derecelerde sitopeni mevcuttu. Hastamızda sitopeni bulguları ve hepatit tablosu kemoterapi sonrası düzelmiş olup, hemofagositoz gelişimine sekonder olarak düşünülmüştür. Hastalığın tedavisi yalnızca kök hücre transplantasyonu ile mümkün olup başarılı sonuçlar bildirilmiştir(4-6).

Kliniği tipik olan ve saç telinin ışık mikroskopisi ile de kesin tanı konulabilen hastalık, erken tanı araya girecek enfeksiyonların uygun tedavisinin ardından kemik iliği transplantasyonu yapılabildiği takdirde sonuçlar yüz güldürücü olabilecektir..

Kaynaklar

1. Yalman N, Sarper N, Unal E, et al. Griscelli disease presenting with hemophagocytosis and cerebral involvement. Turk J Immunol 1998;3:87-91.

2. Durmaz A, Ozkinay F, Onay H, Tombuloglu M, Atay A, Gursel O, et al. Molecular analysis and clinical findings of Griscelli syndrome patients. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:541-4.
3. Elajelde BR, Holquin J, Valencia A, Gilbert EF, Molina J, Marin G, et al. Mutations affecting pigmentation in man: Neuroectodermal melanolyosomal disease. Am J Med Genet 1979;3:65-80.
4. Baumeister FA, Stachel D, Schuster F, 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.
5. Klein C, Philippe N, Le Deist F, Schmid I, Schaller M, Wolff H, et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). J Pediatr 1994;125:886-895.
6. Hasan Aydın, Volkan Kızılgöz, İdil Güneş Tatar, Nilay Aydın Oktay, Baki Hekimoğlu. Griscelli sendromu: Klinik özellikleri ve beyin MRG bulguları. Yeni Tıp Dergisi 2011;28:173-176.