

## GRISCELLİ SİNDROMU

Əmirəliyeva F.M., Ələsgərova S.M.

K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,  
Uşaq Nevroloji Xəstəxanası.

**Griscelli sindromu tip 1 gümüşü saçlar və nevroloji simptomlarla müşahidə olunan autosom-resessiv yolla ötürülən nadir xəstəlikdir. Bu məqalədə xəstəxanamıza başını saxlamaması, oturmaması, dirəşməməsi, psixi inkişafın yaşına uyğun olmaması şikayətləri ilə müraciət edən 23 aylıq gümüşü-boz saç, qaş, kirpik və nevroloji simptomları olan oğlan uşağı təqdim olunur. İkinci dərəcədən qohum olan valideynlərin dördüncü uşağıdır. Ailənin birinci 13 yaşlı qız uşağı bənzər fenotipik özəlliklər və nevroloji simptomlarla (oturmur, yerimir, danışmır, əqli inkişafı yaşına uyğun deyil) xəstədir. Anamnezdə bacısının xəstəliyi, fenotipik özəllikləri və klinika nəzərə alınaraq Griscelli sindromu tip 1 düşünüldü. Yenidoğulmuş dövründən hiss olunan nevroloji defisit və aşkar fenotipik özəllikləri olan uşaqlarda Griscelli sindromu tip 1 düşünülməlidir.**

*Açar sözlər: Griscelli sindromu, parsial albinizm, gümüşü-boz saçlar.*

**Griscelli sindromu:** Griscelli sindromu gümüşü-boz saçlar, melanositlərdə melanosom toplanması ilə müşahidə olunan autosomresessiv yolla ötürülən nadir bir xəstəlikdir. Klinikasına əsasən 3 tipi var. İlk dəfə Griscelli və Prunieras tərəfindən 1978-ci ildə Griscelli sindromu başlığı altında immundefisitli parsial albinizm təsvir edildi [1].

Griscelli sindromu Tip 1 Myosin Va genindəki mutasiya parsial albinizm və nevroloji pozğunluqlara səbəb olur. Myosin Va geninin neyronlarda bir çox proseslərdə rol oynadığı qeyd olunur [2]. Myosin Va geninin limfositlərdən  $\alpha$ -qranulların sekresiyasında və ya trombositlərin digər funksional reaksiyalarında heç bir rolu yoxdur [3]. Myosin Va (və ya miozin 5a) myosin V ailəsinin üzvüdür və myosin Va genindəki mutasiya Griscelli sindromu tip 1-in formalaşmasına səbəb olur. MYO5A və RAB27A genləri melanosomların daşınmasında iştirak edir. Hər ikisində olan qüsurlar piqmentar seyrəlmə ilə nəticələnir.

Myosin Va hüceyrədaxili vezikulların daşınmasında mühüm rol oynayan proteindir. Bu, sinir hüceyrələrində sürətli aksonal daşınma üçün vacibdir. Bu, 1-ci tip Griscelli sindromunda müşahidə olunan nevroloji defisitlərin səbəbini izah edə bilər. Myosin Va inkişaf, aksonal nəql, dendritik onurğa quruluşu və sinaptik plastiklik daxil olmaqla, neyronlarda rol oynayır [6].

Griscelli sindromu tip 2 RAB27A genindəki mutasiya nəticəsində yaranan, gümüşü-boz saçlar, immun çatmamazlıq, təkrarlayan hərərət yüksəlməsi, infeksiya xəstəlikləri və hepatosplenomeqaliya ilə səciyyələnən xəstəlikdir [4,5,6].

Tip 2 formasının xarakterik xüsusiyyəti hemofagositar limfositosis olub, bu zaman immun sistem həddən artıq aktivləşmiş immun hüceyrələr (T limfositlər və makrofaqlar (histiositlər)) əmələ gətirir. Bu hüceyrələrin hiperreaktivliyi bütün orqanizmdə orqan və toxumaların həyat üçün ciddi təhlükəyə səbəb olan zədələnməsinə gətirib çıxarır.

Griscelli sindromu tip 3 özünü yalnız parsial albinizm ilə göstərir, immun sistem və sinir sistemi sağlamdır. Mutasiya MLPH genində olur.

Griscelli sindromunun bu tiplərinin təhlili çox vacibdir, çünki tiplər fərqli klinik xüsusiyyətlərə malikdir. Tip 1 mərkəzi sinir sisteminin birincili disfunksiyası ilə, tip 2-də Hemofagositik limfositosis (HLH) formalaşır, tip 3-də somatik və nevroloji pozğunluq olmadan yalnız parsial albinizm əlamətləri görünür. Tip 1 və 3 GS olan xəstələr çox nadir hallarda rast gəlinir. Bu günə qədər GS tip-3 yalnız 2 xəstə və Elejalde sindromu kimi təsvir edilən xəstələr də daxil olmaqla GS tip 1 təxminən 20 xəstə haqqında bildirilmişdir [7].

Araşdırmalara görə RAB27A-MLPH-MYO 5A birlikdə hüceyrədaxili melanosom nəqlini asanlaşdıran üçtərəfli kompleks formalaşdırır [8]. MYO5A, RAB27A və ya MLPH genlərinin hər hansı birində olan mutasiyalar melanositlər daxilində melanosomların normal daşınmasını pozur.

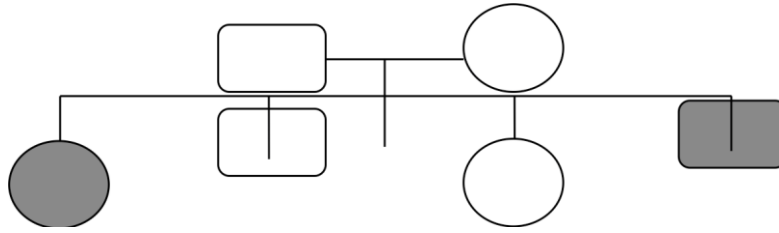
Xəstəliyin rastgəlməsinin cinsiyyətlə bağlılığı yoxdur, hər iki cins arasında bərabər tezlikdə rast gəlinir. Klinik əlamətlər 4 ay ilə 4 yaş arasında özünü göstərir. Bir araşdırma, Griscelli sindromu

munun başlanğıcının 1 aydan 8 yaşa qədər olduğunu bildirdi. Simptomlar MYO5A genində mutasiyaları olan uşaqlarda RAB27A genində mutasiyası olanlara nisbətən daha erkən yaranır. Ən erkən həyatın birinci ayında simptomlar özünü göstərir [9]. Griselli sindromu tip 1-də nevroloji simptomlar doğulandan etibarən və ya həyatın ilk ayında özünü göstərir. Simptomlar qalıcıdır və geriləmir. Rast gələn nevroloji simptomlar: Hematoloji simptomlar və orqanomeqaliya olmadan obstruktiv hidrosefaliya [10], bilateral bazal qanqlionların zədələnməsi [11],

əzələ hipotoniyası, ətraflarda spastiklik, ensefalopatiya, qıcolma tutmaları, psixomotor retarda-siya. Griselli sindromunda okulyar qüsurlar da rast gələ bilər. Griselli sindromu olan bəzi xəstələrdə parsial okulyar albinizmi müşahidə edilmişdir, lakin bu pozğunluqda retinal degenerasiya bildirilməyib [12].

Diaqnoz fenotipik özəlliklər, kliniki əlamətlər, ailə anamnezi, saç tellərinin işıq mikroskopunda incələnməsi və genetik analizlə qoyula bilər.

**Klinik müşahidə:**



**Şəkil 1. Ailə ağacı**

Şəxsi müşahidəmizdə olan 14.03.2022 təvəllüdlü oğlan uşağı inkişafın yaşına uyğun olmaması, başını tutmaması, otura bilməməsi, dirəşməməsi şikayətləri ilə xəstəxanamıza gətirildi. Ana bir ayından uşağın inkişafının geri olduğunu, bədəninin ümumi süst olmasını hiss edib.

Uşaq ananın 5-ci hamiləlik, 4-cü doğuşundandır. 1-ci hamiləlikdən gümüşü-boz saçları olan 13 yaşlı qız uşağı doğulandan xəstədir, oturmur, dirəşmir, danışmır, qıcolma tutmaları qeyd olunur, psixomotor inkişafı yaşına uyğun deyil (Şəkil 1). 2-ci hamiləlikdən 12 yaşlı sağlam oğlan uşağı, 3-cü hamiləlikdən 10 yaşlı sağlam qız uşağı var. 4-cü hamiləlik 3 aylıq süni abortla nəticələnib. 5-ci hamiləlik zamanı ana dölün zəif hərəkət etdiyini hiss edib.

Doğuş hamiləliyin 38-ci həftəsində 3200 qr. çəki ilə təbii olub. Valideynlər dayıqızı, bibi oğludur. Ananın qardaşının gümüşü-boz saçlarla fiziki sağlam qız uşağı var.

**Fiziki müayinə:** Doğulandan saç, qaş və kirpiklər gümüşü boz rəngdədir. Dərinin günəş altında qalan hissələri bürünc rəng çalarındadır. İkitərəfli kriptorxizm qeyd olunur. Başın dairəsi 46.0 sm (Şəkil 2). Nevroloji müayinə: Bəbəklər D=S. Fotoreaksiya (+). İzləmə çəx zəifdir. Udma sərbəstdir. Üzü simmetrikdir. Səsə reaksiya çəx zəifdir. Ümumi əzələ hipotoniyası qeyd olunur. Vətər refleksi yuxarı və aşağı ətraflarda canlıdır D=S. Başını saxlamır, dirəşmir. Danışmır. Adına reaksiya vermir. Psixomotor inkişafı yaşına uyğun deyil.



**Müayinələr:**

Qanın ümumi analizi (28.02.2022): WBC  $9.47 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , RBC  $4.3 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , HGB 10.4 g/dL, HCT 31.7 %, MCV 73.7 pg, MCHC 32.8 g/dL, RDW-SD 45 fL, RDW-CV 16.6%, MPV 8.9 fL, PLT  $347 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , PDW 9.3 %, PCT 0.31 %, P-LCR 16.9 %, BAS#  $0.07 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , BAS% 0.7%, EOS#  $0.35 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , EOS% 3.7%, NEUT#  $2.42 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , NEUT% 25.6 %, MON#  $0.72 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , MON% 7.6 %, LYM#  $5.91 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , LYM% 62.4 %, IG #  $0.01 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , IG% 0.1%. EÇS 5 mm/saat. Qanın biokimyəvi analizi və hormonlar (28.02.2022) : Sidik cövhəri (urea) 4.7 mmol/L, Urea nitrojeni (BUN) 2.4 mg/dL, Alanin aminotransferaza (ALT) 43.8 U/L, Aspartat aminotransferaza (AST) U/L, Qlükoza 5.6 mmol/L, Tiroksin total (TT4) 77.5 mmol/L, TSH 1.6  $\mu\text{U/ml}$ . Sidik- patologiyasız (02.03. 2022). Amin turşu paneli (plazma) 04.11.2020: 3-Metilhistidin orta dərəcədə artmışdır (2.30  $\mu\text{mol/l}$ ), digərləri norma daxilindədir. Görülən dəyişikliklər non-spesifik olaraq dəyərləndirilmişdir. Tam abdomen USM ( 28.02.2022) – Abdominal orqanlar norma daxilində, meteorizm əlamətləri qeyd olunur. Kranial MRT müayinəsi (15.08.2020)- Döyənəkli cismin hipoplaziyası. VEP- OU-P2 komponentinin latentliyinin orta dərəcədə uzanması və amplitudasının azalması qeyd olunur ( görmə sinirlərində keçiricilik pozulmuşdur). Göz dibinin müayinəsi (01.03.20222) - görmə sinirinin məməcisi solğun-çəhrayı rəngdə yastılıb, sərhədləri aydın, vena və arteriyalar daralmış, mərkəzi sahədə patologiya yoxdur. Rutin EEG müayinəsi (02.03.2022): Müayinə oyaq və bir qədər narahat vəziyyətdə, RFS sınağı zamanı keçirildi. Yarımkürələrarası asimetriya qeyd edilmir. Alın, mərkəz, gicgahda davamlı ləngimə (4-5 hz/san) və bu fonda tək-tək iti kəskin dalğa tipli aktivlik izlənilir. Neyrofizioloji inkişaf ləngidir.

Ailə anamnezi, klinik gedişi və fenotipi nəzərə alaraq Griscelli sindromu düşünüldü.

Griscelli sindromu tip 1-in xarakterik müalicəsi yoxdur. Müalicə simptomatikdir.

**Müzakirə :**

Griscelli sindromu (GS) parsial albinizm ilə xarakterizə olunan nadir autosom-resessiv yolla ötürülən xəstəlikdir. Üç fərqli tipi , üç fərqli gendəki qüsurlardan qaynaqlanır. 1-ci tip GS olan xəstələrdə əsasən mərkəzi sinir sisteminin patologiyası, tip 2 xəstələrdə adətən hemofaqositar limfohistiositoz, 3-cü tip xəstələrdə isə yalnız parsial albinizm var. Hematopoetik kök hüceyrə transplantasiyası 2-ci tipdə ən əhəmiyyətli müalicə üsulu olsa da , 1 və 3-cü tiplərin spesifik müalicəsi yoxdur.

Təqdim olunan klinik məsələdə uşağın ilk ayından nevroloji simptomatika (əzələ hipotoniyası, aktiv hərəkətlərin məhdudluğu) hiss olunub və getdikcə daha ifadəli nevroloji psixomotor inkişaf geriliyi formalaşmışdır. Hazırda uşaq başını saxlamır, oturmur, dirəşmir. Ətrafa reaksiyası çox zəifdir.

Bizim xəstədə aşkar fenotipik əlamətlər (gümüşü-boz saç, qaş, kirpiklər), həyatın ilk aylarında hiss olunan nevroloji simptomatika, ailə anamnezi, uşağın qohum nığahından olmasını nəzərə alınaraq bu sindrom düşünüldü.

Diagnozu dəqiqləşdirmək üçün ailəyə genetik müayinədən keçməsi tövsiyyə olundu və xəstənin müntəzəm olaraq həkim nəzarətində saxlanması, nevroloji simptomatikanın dəyişməsi, uşağın yaşına görə inkişaf etaplarının ləngiməsi əlamətlərinin vaxtında aşkar edilib, müvafiq mümkün korreksiyasının təyin olunması vacibliyi vurğulandı.

**Nəticə:**

Nadir rast gəlinən genetik xəstəliklərin yaxından və səliqəli izlənməsi klinik mənzərənin dinamik gedişatının daha dərindən öyrənilməsi sindrom haqqında yeni məlumatların toplanmasına imkan vermişdir.

**ƏDƏBİYYAT:**

1. Pigment dilution and immunodeficiency: a new syndrome C Griscelli, M Prunieras International Journal of Dermatology 1978, 17 (10): 788-91
2. Functions of class V myosins in neurons John A Hammer, Wolfgang Wagner Journal of Biological Chemistry 2013 October 4, 288 (40): 28428-34
3. VaMatthew T Harper, Marion T J van den Bosch, Ingeborg Hers, Alastair W Poole Absence of platelet phenotype in mice lacking the motor protein myosin //PloS One 2013, 8 (1): e53239

4. Griscelli syndrome: description of a case with Rab27A mutation Deniz Aslan, Sinan Sari, Okşan Derinöz, Buket Dalgiç //Pediatric Hematology and Oncology 2006, 23 (3): 255-61
5. João C S Bizario, Jérôme Feldmann, Fabíola A Castro, Gaël Ménasché, Cristina M A Jacob, L Cristofani, Erasmo B Casella, Júlio C Voltarelli, Geneviève de Saint-Basile, Enilza M Espreafico Griscelli syndrome: characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene //Journal of Clinical Immunology 2004, 24 (4): 397-410
6. Griscelli Type 2 Syndrome and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Sisters With the Same Mutation but Different Presentations Abigail Russ, Joana Mack, Audrey Green-Murphy, Michael Occidental, Amir Mian //Journal of Pediatric Hematology/oncology 2019 June 21
7. Griscelli syndrome types 1 and 3: analysis of four new cases and long-term evaluation of previously diagnosed patients Deniz Çağdaş, Tuba Turul Ozgür, Gülten Türkkani Asal, İlhan Tezcan, Ayşe Metin, Nathalie Lambert, Genevieve de Saint Basile, Ozden Sanal //European Journal of Pediatrics 2012, 171 (10): 1527-31
8. Griscelli syndrome: a model system to study vesicular trafficking Mireille Van Gele, Peter Dymoodt, Jo Lambert Pigment Cell & Melanoma Research 2009, 22 (3): 268-82
9. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculocutaneous albinism Laura Dotta, Silvia Parolini, Alberto Prandini, Giovanna Tabellini, Maddalena Antolini, Stephen F Kingsmore, Raffaele Badolato //Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 October 17, 8: 168
10. Neurological presentation of Griscelli syndrome: obstructive hydrocephalus without haematological abnormalities or organomegaly Mamata Rajadhyax, Gayatri Neti, Yanick Crow, Atul Tyagi //Brain & Development 2007, 29 (4): 247-50
11. Bilateral basal ganglia involvement in a patient with Griscelli syndrome Mahmoud Reza Ashrafi, Meysam Mohseni, Shahrooz Yazdani, Houman Alizadeh, Asghar Ramyar, Asghar Aghamohammadi, Mina Izadyar, Fatemeh Mahjoub, Javad Ahmadian Heris // European Journal of Paediatric Neurology: EJPN 2006, 10 (4): 207-9
12. Karen Grønskov, Jakob Ek, Karen Brøndum-Nielsen Oculocutaneous albinism. // Orphanet Journal of Rare Diseases 2007 November 2, 2: 43.

## SUMMARY

### Griscelli syndrome

**Amiraliyeva F.M., Alasgarova S.M.**

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Faracova,  
Children's Neurological Hospital.*

**Keywords:** *Griscelli syndrome, partial albinism, silver-gray hair.*

Griscelli syndrome type 1 is a rare autosomal recessive disorder characterized by silver hair and neurological symptoms. This article presents a 23-month-old boy with silver-gray hair, eyebrows, eyelashes and neurological symptoms who came to our hospital with complaints of not head control, not sitting, not resisting and mental retardation. He is the fourth child of a second-degree relative. The first 13-year-old girl in the family suffers from similar phenotypic features and neurological symptoms (does not sit, does not walk, does not speak, mental development is not age-appropriate). Griscelli syndrome type 1 was considered according to anamnesis, her sister's disease, phenotypic features, and clinical features. Griscelli syndrome type 1 should be considered in children with neurological deficits and specific phenotypic features from birth.

## РЕЗЮМЕ

### Синдром Грисцели

**Амиралиева Ф.М., Алескерова С.М.**

*Научно-исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я. Фараджевой.  
Детская Неврологическая Больница*

**Ключевые слова:** синдром Грисцелли, частичный альбинизм, серебристо-серые волосы.

Синдром Грисцелли 1 типа редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся серебристыми волосами и неврологическими симптомами. В данной статье представлен 23-месячный мальчик с серебристо-серыми волосами, бровями, ресницами и неврологической симптоматикой, поступивший в нашу больницу с жалобами на неспособность контролировать голову, не сидеть, не сопротивляться и умственную отсталость. Он четвертый ребенок от брака родственников второй степени родства. Первая 13-летняя девочка в семье имеет сходные фенотипические особенности и неврологическую симптоматику (не сидит, не ходит, не говорит, психическое развитие не соответствует возрасту). На основании анамнеза, болезни сестры, фенотипических и клинических особенностей расценивали синдром Грисцелли 1 типа. Синдром Грисцелли 1 типа следует рассматривать у детей с неврологическим дефицитом и специфическими фенотипическими особенностями с рождения.

**Əmirəliyeva Firuzə Mehman qızı.**

*K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,  
Uşaq Nevroloji Xəstəxanası.*

*E-mail: firuza\_amiraliyeva@hotmail.com*

*Redaksiyaya daxil olub: 12.05.2022*

*Çapa tövsiyə olunub: 22.05.2022.*