

Griscelli Sendromu: 2 Olgu Nedeniyle Literatür Derlemesi

GRISCELLI SYNDROME: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Dr.Anıl YEŞİLDAL*, Dr.Hülya KAYSERİLİ**, Dr.Raif ÜÇSEL***, Dr.Turgut TÜKEL**,
Dr.Selçuk APAK****, Dr.Nevin YALMAN*****, Dr.Sema ANAK*****, Dr.Leyla KUNTSAL*****,
Dr.Gülay CAN*****, Dr.Memnune APAK*****

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Uzm., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tıbbi Genetik BD,
*** Doç., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Acil Pediatri BD,
**** Prof., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gelişim Nörolojisi BD,
***** Doç., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji ve Onkoloji BD,
***** Prof., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji ve Onkoloji BD,
***** Doç., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,
***** Prof., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Neonatoloji BD,
***** Prof., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi Genetik BD, İSTANBUL

Özet

Griscelli sendromu, parsiyel albinizm ile immün yetmezliğin birlikte görüldüğü otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Gümüş rengi saç, değişken hücresel yetmezlik ve akselere fazlarla seyreden veya immün yetmezlik bulguları gözlenmeden nörolojik tutulumla giden bu hastalık erken dönemde kemik iliği transplantasyonu yapılmazsa ölümcül olabilir.

Griscelli sendromunun özelliklerini gösteren farklı ailelerden 2 olgu sunulacak ve literatürdeki diğer hastalarla karşılaştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Griscelli sendromu, Pigment kümeleri, Chediak-Higashi sendromu, Parsiyel albinizm

T Klin Pediatri 2001, 10:152-158

Summary

Griscelli's syndrome is a rare, autosomal recessive disorder, characterised by partial albinism associated with immunodeficiency, silvery-grayish hair, accelerated phases of pancytopenia or neurological involvement without immunodeficiency, and leading to death in the absence of early bone-marrow transplantation.

We report here, two new cases from different families who have several features of Griscelli's Syndrome, in review of previously reported cases.

Key Words: Griscelli's syndrome, Clumps of pigment, Chediak-Higashi syndrome, Partial albinism

T Klin J Pediatr 2001, 10:152-158

Griscelli sendromu ilk olarak 1978 yılında Griscelli ve ark tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bu hastalık, gümüş rengi saç, immün yetmezlik, kon-

trolsüz lenfosit ve makrofaj aktivasyonu gösteren ve KİT yapılmadığı takdirde ölümlü sonuçlanan, akselere fazlarla karakterize bir hastalıktır (1-4). Yeterli sayıda olmalarına rağmen, T ve B lenfositlerinin arasındaki iletişimin bozukluğu nedeniyle, antikor yapımı ve gecikmiş aşırı duyarlılık fonksiyonları yetersizdir. Pigmenter dilüsyon, saç telinde geniş pigment kümeleri ve melanositlerde melanozom birikimiyle karakterize olup, bu durum melanositlerden keratinositlere melanozom transferindeki bir defektle açıklanmaktadır (2).

Geliş Tarihi: 02.03.2000

Yazışma Adresi: Dr. Memnune Y. APAK
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi
BD
Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi Genetik
34390 Çapa, İSTANBUL

Hastalıktan 15q21'de yer alan Myo Va (MYO 5A) geninin sorumlu olduğu gösterilmiş ve 2 farklı ailede bu gene ait değişik mutasyonlar tanımlanmıştır (5).

İlk tanımlanışından bu yana 9'u Türk olmak üzere 20'ye yakın aileden 42 olgu bildirilmiştir. Klinik bulgular genellikle 4 ay-4 yaş arasında viral veya bakteriyel bir enfeksiyonun tetiği çekmesi ile hemofagositoza bağlı pansitopeni, serum trigliseritlerinde artış, kanama diatezi ile birlikte hipofibrinopeni ve hepatosplenomegali ile karakterize akselere fazla başlar. Olgular 5 ay-7 yaş arasında tekrarlayan enfeksiyonlar ve beyin dahil tüm organlarda görülen lenfositik infiltrasyonlarla ölümler (Tablo 1).

En erken tanı konan olgu, doğumdan itibaren hepatit ve pansitopenisi olan ancak 6 haftalık iken tanı konan bir kız bebektir (6). Ayırıcı tanıda en sık karıştığı Chediak-Higashi sendromu yine albinizmle immün yetmezliğin birlikte görüldüğü bir hastalıktır (1-3, 6-8).

On günlükken tanı konan bir erkek bebek ile tekrarlayan enfeksiyon ve ateş epizodları olmaksızın sadece nörolojik tutulumu olan 16 aylık bir kız olgu sunulacaktır.

Olgular

Olgu 1: On günlük erkek bebek, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalına emmeme ve ateş şikayetleri ile başvurdu. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 4. çocukları idi. Ailenin diğer çocukları sırasıyla 4.5 yaşında lenfoma, 9 aylık histiositoz ve 6 günlük konjenital kalp hastalığı (endokardial fibroelastoz) tanıları ile ölmüşlerdi. Aile bu çocukların da saçlarının gümüş rengi olduğunu ifade ediyordu. Olgumuz sorunsuz bir gebeliği takiben, 36. gestasyon haftasında 2950 g (50-75p) tartı, 45 cm (10-25p) boy, 34 cm (75-90p) baş çevresi ile doğmuştu.

10 günlük fizik muayenesinde genel durumu bozuk, rengi soluk, dehidrate idi. Hepatosplenomegali (Yaş nedeni ile bu büyüklük normal olabilir. KC 1-2 cm, dalak 2-3 cm) ve gümüş rengi saç, kaş ve kirpikleri dışında özellik saptanmadı (Şekil 1).

Laboratuvar incelemesinde pansitopeni,

metabolik asidoz, azotemi ve hipernatremi saptandı. Trigliserit 173 mg/dl (N: 30-130), LDH 1100U/l (110-295) idi. Daha sonraki günlerde artan anemi ve trombositopeni multipl transfüzyon ile, hipernatremik dehidratasyonu uygun sıvı tedavisi ile düzeltildi.

Gecikmiş aşırı duyarlılık testlerinden fitohemaglutinin (+), dinitroklorobenzen (-) idi. Nitroblue tetrazolium testi (NBT)%9 (N: >%10) bulundu. İmmunoglobülin düzeyleri yaşı ile uyumlu idi. Lenfosit subgrupları normal dağılımda ve anti trombosit antikor (-) idi. Viral serolojisinde CMV ve EBV VCA Ig G'leri (+), Ig M'leri (-), antiHAV Ig M (-), HBsAg (-) idi. Doğumsal metabolik hastalık tarama testleri, plazma kantitatif aminoasit düzeyleri ve idrar organik asitleri normal olarak değerlendirildi. Serebral ultrasonografi (US) normaldi, karın US'nunda bilateral grade III hidronefrozu vardı. Saç telinin ışık mikroskopik incelemesinde şaft boyunca düzensiz, geniş pigment kümeleri saptandı (Şekil 2 a-b). Deri biopsisinin ışık mikroskopik incelemesinde melanositlerde düzensiz dağılım ve intrasitoplazmik belirgin pigment birikimi gözlemlendi. Derinin elektron mikroskopisinde melanosit nükleusu çevresinde bol miktarda melanozom görülmesine karşın, komşu keratinositlerde çok az melanozom bulunması dikkat çekiciydi (Şekil 3).

Yenidoğan döneminden sonra 2 kez pansitopeni, kanama diatezi, ateş ve hepatosplenomegalinin belirginleşmesiyle karakterize akselere fazla girdi. Kemik iliğinde saptanan hemofagositoz nedeniyle, 3 aylık iken sistemik metil prednizolon, siklosporin A ve intratekal metotreksattan oluşan kemoterapi başlandı. Tedaviye rağmen akselere fazlar tam olarak kontrol altına alınamadı.

6 aylık iken konvülsiyon nedeniyle başvuran hastanın, nöromotor gelişimi geri idi. Lomber ponksiyonda BOS'da hemofagositik mononükleer hücreler saptandı. Tekrarlayan konvülsiyonlarla 3-4 kez daha yatırılan hastanın akselere fazları kemoterapi ile kontrol altına alındı, ancak 10 aylık iken durdurulamayan konvülsiyonlar nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2: 16 aylık kız olgu hipotoni, gelişme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle İ.T.F Genetik Bilim Dalına sevk edildi. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın tek çocuklarıydı. Ailede benzer olgu yoktu.

Tablo 1. Literatürdeki Griscelli olguları ile 2 olgumuzun bulgularının karşılaştırılması (n=19 aileden 42 olgu)

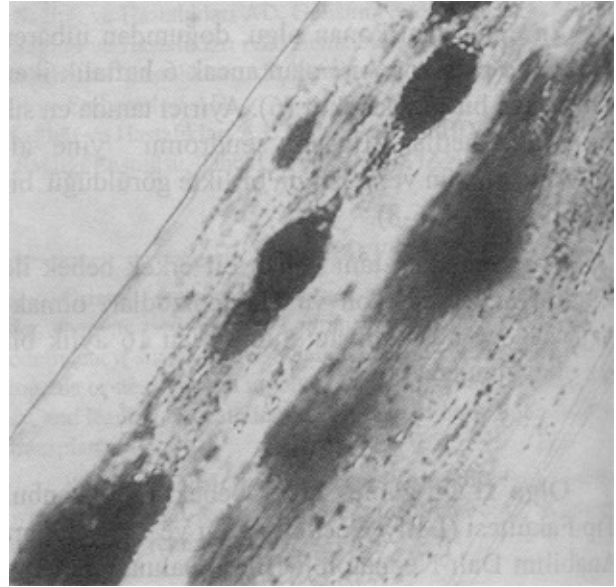
Yazar	Griscelli (1978)	Schneider (1990)	Haraldsson (1991)	Hurvitz (1993)	Salazar-Cabera (1993)	Samal (1993)	Klein (1994)	Cürgey (1994)	Göğüş (1995)	Manchini (1998)	Tezcan (1999)	Yeşildal (2000)
İndeks olgu sayısı	2	1	1	1	1	1	5	1	2	1	1	2
Tam yaşı/insiyet	11 y/K	3 ay/K	9 ay/E	8 ay/E	6 y/K	9 ay/K	4 y/K	9 y/K	5 y/K	6 hafta/K	4 y/K	10 ay/K
Emik orijin	Kuzey Afrika	Arap	Türk	Arap	?	Türk	Türk	Türk	Türk	Hispanik	Türk	Türk
Akrabalık	+	+	+	+	+	+	3 ailede akrabalık var	-	+	Uzak	+	+
Benzer öykü	-	3 kardeş	-	1 kardeş	?	2 kardeş	6 olgu	-	1 kuzen	-	-	3 kardeş
Saç bulguları	+	+	+	2 kuzen	+	+	+	+	+	+	+	+
Cilt bulguları	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HSM/LAP	+	-	+	+	+	?	?	+	+	+	+	+
Sitopeni	+	-	+	-	+	+	?	+	-	+	+	-
(Hb/WBC/PLT)	+	+	+	-	+	+	?	+	?	-	?	+
İmmünojenik bozukluk ve/veya enfeksiyonlar	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nörolojik tutulum	-	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+	+
Tedavi başarısı	-	KIT ile 27 ay sürü	-	?	-	KIT ile (-)	KIT ile (-)	-	-	-	KIT ile Tam şifa	?
Ölüm yaşı	?	7.5 ay	10 ay	-	?	5 y	4.5 y	9 y 3 ay	5 y	?	-	10 ay

+: Var

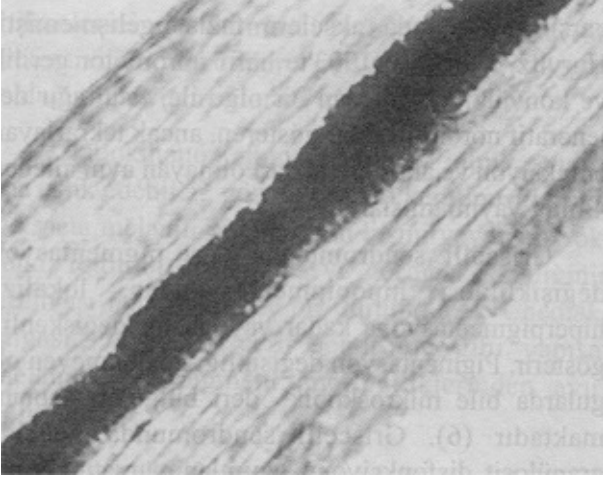
+/-: Hafif

-: Yok

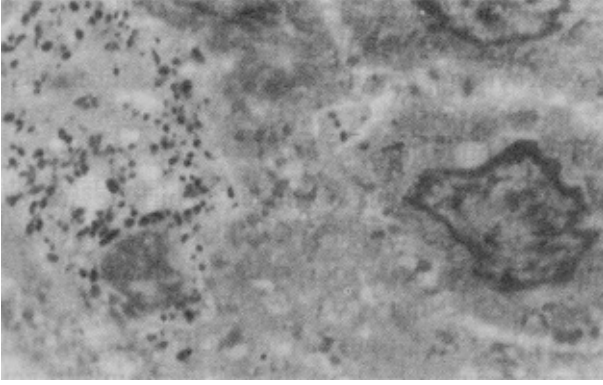
?: Bilinmiyor

**Şekil 1.** Olgu 1'in tipik saç rengi**Şekil 2a.** Olgu 1'in saç telinin ışık mikroskopik görünümü: Düzensiz yerleşim gösteren geniş melanozom kümeleri.

Sorunsuz bir gebeliği takiben, 40. gestasyon haftasında NSD ile 3600 g doğan bebek ilk olarak 5 aylık iken baş kontrolü olmadığı için doktora götürülmüş ve muayenede saptanan nistagmus, pigmenter retinopati ve gelişme geriliği nedeniyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji servisinde 3 hafta süreyle yatırılmıştı. Altı aylık iken hafif hipokrom-mikrositer anemi saptanmış, lipitleri ve diğer biokimyasal testleri normal bulunmuştu. İmmünglobülin düzeyleri yaşıyla uyumlu olup, lenfosit subgruplarında özellik saptanmamıştı. TORCH (-), elektromiyogram, kranial MRI, elektrotinogram ve görsel uyarı potansiyel-



Şekil 2b. Normal saç telinin ışık mikroskopik görünümü: Orta hatta düzenli olarak yerleşim gösteren, sınırları belirgin, aralarında boşluklar içermeyen melanozomlardan oluşan pigment sütunu.



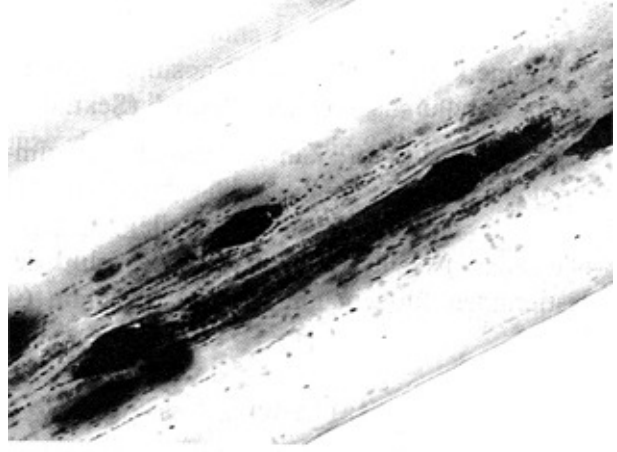
Şekil 3. Olgu 1'in derisinin elektron mikroskopik görünümü: Melanosit nükleusu çevresinde bol miktarda melanozom görülmesine karşın, komşu keratinositlerde çok az melanozom dikkati çekmekte

leri normal olan bebeğin tekrarlanan fundus muayenesinde patoloji saptanmamıştı. Sağda doğumsal kalça çıkığı da saptanan hastanın izlenmesine karar verilmiş, ancak hasta bir daha kontrole gitmemişti.

16 aylık iken fizik muayenesinde tartısı 9500 g (10-25p), boyu 74 cm (25p)9, baş çevresi 45 cm (25p) idi. Kooperasyon kurulamıyordu, göz kontağı yoktu. Saçları, kaş ve kirpikleri kirli açık gri renkte ve gümüşü parlaklıktaydı. Dudak kenarlarında, ellerde dorsal yüzde, sınırları belirgin hiperpigmente alanlar gözlendi (Şekil 4). Kaput



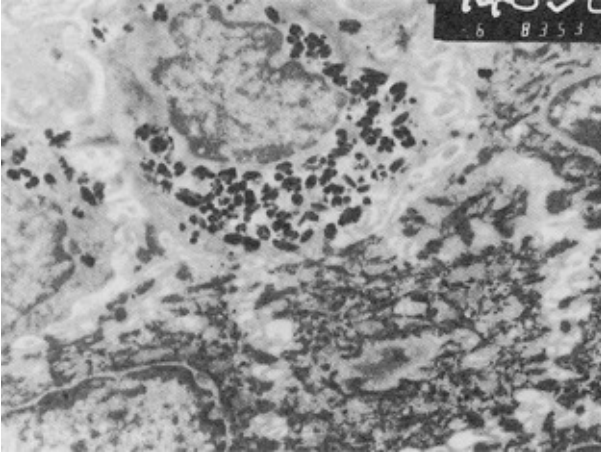
Şekil 4. Olgu 2: Saç ve kaşlarda parlak gümüş rengi ve dudak çevresindeki hiperpigmentasyon



Şekil 5. Olgu 2'nin saç telinin ışık mikroskopik görünümü: Düzensiz yerleşim gösteren geniş melanozom kümeleri

kuadratumu, burun kökü basıklığı, geniş yüksek damağı vardı, organomegali saptanmadı. Nörolojik muayenesinde baş kontrolü yoktu, hipotonisite mevcuttu. Kafa çiftleri muayene edilebildiği kadarı ile normaldi. Kemik veterer fleksleri canlı, klonus negatif, plantar refleks fleksordu. Gözlerde nistagmus saptanmadı, fundus muayenesinde, periferde çok ince bir pigmentasyon alanı bulunmakla birlikte, bu bulgu pigmenter retinopati lehine yorumlanmadı.

Saç telinin mikroskopik incelemesinde şaft boyunca düzensiz, geniş pigment kümeleri saptandı (Şekil 5). Derinin elektron mikroskopisinde melanosit nükleusu çevresinde bol miktarda



Şekil 6. Olgu 2'nin derisinin elektron mikroskopik görünümü: Melanosit nükleusu çevresinde bol miktarda melanozom görülmesine karşın, komşu keratinositlerde çok az melanozom dikkati çekmekte

melanozom görülmesine karşın, komşu keratinositlerde çok az melanozom bulunması dikkat çekiciydi (Şekil 6).

Tekrarlanan tam kan sayımında ve immunoglobülinlerinde özellik yoktu, NBT testi %2 (N: >%10) bulundu, stimülasyon ile bu değer %44'e kadar yükseldi. Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinden fitohemaglütinin (+), kandidin (-) bulundu.

Tartışma

Griscelli sendromu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Literatürde bildirilen 19 ailenin 9'u (42 olgunun 20'si) Türk kökenlidir (Tablo 1).

Her iki olgumuzdaki tipik saç rengi ve saç telinin mikroskopik görünümü Griscelli sendromunu düşündürdü. Birinci olguda tekrarlayan akselere fazlar, derinin ışık ve elektron mikroskopik görünümü tanıyı destekleyen bulgularıydı. Bu olgunun 2 kardeşinde de benzer saç bulguları vardı ve başka bir merkezde histiositoz ve lenfoma tanıları ile ölmüşlerdi. Literatürde de Griscelli sendromunun akselere fazları sırasında, organlarda oluşan lenfositik infiltrasyonların, familial lenfositik histiositoz veya malign lenfoma olarak yorumlanabileceği bildirilmiştir (2,9).

İkinci olguda derinin elektron mikroskopik görünümü, nöromotor gerilik ile el sırtı ve dudak

çevresinde rastlanan hiperpigmentasyon tanıyı destekleyen bulgularıydı. Onaltı aylık olmasına karşın bu olguda akselere fazlar gelişmemişti. Hurvitz ve ark (9) 1993'te hafif nöromotor gerilik ve konvülsiyonları olan bir olgu ile, fatal ağır dejeneratif nörolojik seyir gösteren, ancak tekrarlayan enfeksiyon ve akselere fazları olmayan aynı aileden 4 olgu yayınlamışlardır.

Griscelli sendromu'nda deri pigmentasyon değişiklikleri hipopigmentasyondan, lokalize hiperpigmentasyona kadar yayılan bir değişkenlik gösterir. Pigmentasyon değişikliği gözlenmeyen olgularda bile mikroskopik deri bulguları saptanmaktadır (6). Griscelli sendromunda genelde granülosit disfonksiyonu tanımlanmamıştır. İkinci olgumuzda NBT %2 gibi düşük bir düzeyde bulunmuştur. Klein ve ark (3) Griscelli ve Chediak-Higashi sendromlarının ortak bulguları olabileceğini ve doğal killer hücre fonksiyonlarının bozukluğunun, sekonder olarak granülosit anormallikle-rine yol açabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürdeki tüm olgular incelendiğinde akselere fazın başlama yaşının çok geniş bir yelpazeye yayıldığı görülmektedir, genellikle akselere fazın erken başladığı olguların daha erken yaşta öldükleri bildirilmiştir (Tablo 1).

Benzer fenotipik özellikler ve birlikte immün yetmezliğin de görüldüğü Chediak-Higashi sendromu, klinik olarak ayırıcı tanıda ilk sırada yer alan ve en sık karıştığı hastalıktır (1-3, 6-8). Chediak-Higashi sendromunda saç telindeki pigment kümeleri daha küçük ve düzenli yerleşmiştir, epiderminin elektron mikroskopik incelemesinde dev melanozomlar dikkat çekicidir. Kemik iliği ve periferik kan yaymasında polimorf nüveli lökositlerin içinde, Griscelli sendromunda bulunmayan geniş azurofilik granüller görülür. Lökosit spesifik proteaz aktivitesi Chediak-Higashi sendromlu olgularda oldukça düşük bulunmuştur, humoral ve hücresele bağışıklık sistemlerinde bir bozukluk yoktur. Griscelli sendromunda humoral immün yetersizlik T ve B lenfositleri arasındaki ilişkinin bozulmasına bağlıdır, bunun sonucu olarak Ig düzeyleri düşük bulunabilir ve aşılama sonrası beklenen serokonversiyon gerçekleşemez. Ayrıca gecikmiş aşırı duyarlılık testlerinde anerji vardır ve doku reddi gerçekleşemez. Griscelli ve ark (1), 1978'deki orijinal çalışmalarında, olgunun B

hücrelerinin, HLA identik sağlam kardeşinin lökositten zengin serum preparasyonu içinde uyarılıp, Ig sentezleyebilmelerini de, hümorale yetersizliğin hücresele yetersizliğe sekonder geliştiğinin bir kanıtı olduğunu savunmuşlardır.

Okülokütanöz albinizm, birçok klinik sendroma eşlik edebilen, göz ile derinin keratinositlerinde ve saçta melanin pigmentinin kısmi veya tam yokluğu, fotofobi, nistagmus ve görme keskinliğinin azalması ile karakterize bir durumdur ve Chediak-Higashi veya Griscelli sendromu gibi yapısal melanosit ve pigment anormalliklerinden ayırt edilmelidir.

Saç ve deride melanozomların seyrekliği ve ensefalopati ile karakterize oküloserebral hipopigmentasyon sendromu (Cross sendromu) ve nöroektodermal-melanolizozomal hastalık (Elejalde sendromu) ayırıcı tanıda yer almalıdır (2). Manchini ve ark (6) Elejalde sendromunda, hem makroskobik, hem mikroskobik olarak Griscelli sendromu ile benzer saç görünümünün olduğunu, ancak elektron mikroskopisinde melanositlerdeki melanozomlarda da pigmentasyonunun tam olmadığı, immün yetersizliğin bulunmadığı ve nondejeneratif tipte MSS tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir. Pastural ve ark (5) Elejalde ile Griscelli sendromlarının aynı hastalığın allelik variantı olabileceğini belirtmişlerdir.

Griscelli sendromunun tedavisinde etoposid, kortikosteroid ve çeşitli kemoterapötikler ile remisyon induksiyonu ve MSS hastalığını kontrol altına almak amacıyla intratekal metotreksat uygulamaları denenmiştir (10-11). Antitimosit globülin, steroid ve siklosporinden oluşan bir diğer tedavi protokolü ile Klein ve ark (3) bir hastada başarılı sonuçlar elde etmişler, Griscelli ve ark (1) levamizol, bazı transfer faktörleri ve askorbik asit uygulaması ile T hücre fonksiyonlarında in vitro düzelme sağlamışlar, ancak klinik başarı sağlayamamışlardır.

KİT erken dönemde yapılırsa başarılı olmaktadır. Ancak nakil hazırlığı sürecinde bazı kemoterapötikler ve siklosporin A gibi immunosupresif ajanlar ile hastalığın ilerlemesi durdurulmalıdır (2-4). 1999'da Tezcan ve ark (4) akselere fazı ve ağır nörolojik tutulumu olan 4 yaşında bir

kız olguda KİT ile tam iyileşme (tüm nörolojik ve hematolojik bulgular dahil) sağlayabilmişlerdir.

1997 yılında Pastural ve ark (5) Griscelli sendromu için aday gen lokusunu bağlantı analizi ile 15q21 bölgesine haritalamışlardır. Bu lokusta hem MYO 1E hem de MYO 5A genleri bulunmaktadır. Aynı araştırmacılar Türk kökenli 2 hastada MYO 5A geninde bir nonsense ve bir missense mutasyon göstermişlerdir. MYO 5A miyozin ailesinin bir üyesidir. Miyozin aktini bağlar ve ATP hidrolizi için mekanik güç oluşturur. Miyozin ailesinin bazı üyeleri organel transport sisteminde rol alırlar. Griscelli sendromundaki defektif melanozom transferi ve immünolojik bozukluklar da bu mekanizmayla açıklanabilir (5,13). Griscelli sendromlu hastalarda klinik bulgulardaki değişkenlik, başlangıç yaşındaki farklılık, immünolojik bozuklukların bazen görülmemesi ve MYO 5A geninde mutasyonun her olguda saptanamaması hastalığın olası allelik variantları veya farklı bir gen lokusu ile açıklanabilir. Ancak bu hipotezin aydınlatılabilmesi, daha geniş olgu serilerinin moleküler düzeyde incelenmesi ile mümkün olacaktır.

Her iki olgu ile anne ve babalarından alınan DNA örnekleri MYO 5A veya diğer lokuslardaki olası mutasyonlar açısından halen çalışılmaktadır. (Paris Hôpital Necker İmmünoloji bölümü)

KAYNAKLAR

1. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978; 65(4):691-702.
2. Schneider LC, Berman RS, Shea RC, 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(3): 146-53.
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(6):886-95.
4. Tezcan I, Sanal O, Uckan D, Kılıç S, Metin A, Cetin M ve ark. Successful bone marrow transplantation in a case of Griscelli disease which presented in accelerated phase with neurological involvement. *Bone Marrow Transplantation* 1999;24:931-3.
5. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, Certain S, Sanal O, Jabado N et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the

- Myosin-Va gene. *Nature Genet* 1997;16:289-92.
6. Manchini AJ, Chan LS, Paller AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: Report of a case and review of the literature. *Am Acad Derm* 1998;38:295-300.
 7. Sanal O, Küçükali T, Ersoy F, Tınaztepe K, Gögüs S. Griscelli's syndrome: clinical features of three siblings. *Turk J Pediatr* 1993;35:115-9.
 8. Gögüs S, Topçu M, Küçükali T, Akçören Z, Berkel I, Ersoy F ve ark. Griscelli syndrome: report of three cases. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15(2):309-19.
 9. 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: 402-5.
 10. Haraldsson A, Weemaes CM, Bakkeren JA, Happle R. Griscelli disease with cerebral involvement. *Eur J Pediatr* 1991;150(6):419-22.
 11. Gurgey A, Saylı T, Gunay M, Ersoy F, Kucukali T, Kale G ve ark. High-dose methylprednisolone and VP-16 in treatment of Griscelli syndrome with central nervous system involvement. *Am J Hematol* 1994;47(4):331-2.
 12. Salazar-Cabera AN, Matos-Martinez M, Sanchez-Villegas MC, Lazaro-Castillo LM, Mendez-Leon J, Martinez-Amigon J et al. The Griscelli-Prunieras syndrome: a case report. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(7):503-7.
 13. Espreafico EM, Coling DE, Tsakraklides V, Krogh K, Wolenski JS, Kalinec G. et al. Localisation of mosin-V in the centrosome. *Proc Nat Acad Sci* 1998;95: 8636-41.