

Griscelli syndrome with malnutrition: a diagnostic challenge

Zespół Griscellego ze współistniejącym niedożywieniem:
wyzwanie diagnostyczne

Jyoti Singh, Mohammad Adil, Syed Suhail Amin, Fatima Tuz Zahra

Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, India

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2022, 109, 142–147
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.117985>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Mohammad Adil, MD
Jawaharlal Nehru
Medical College
Aligarh Muslim University
Aligarh, India
Phone: 918171169131
E-mail: dr.mohd.adil@gmail.com

ABSTRACT

Griscelli syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by hypopigmentation of skin and hair. Griscelli syndrome type 2, one of the three subtypes of Griscelli syndrome, is characterized by recurrent infections, in addition to pigmentary abnormalities. We present the case of a 15-year-old girl with late onset of Griscelli syndrome type 2 features: pigmentary changes of hair and skin, hepatosplenomegaly, pancreatitis and pancytopenia. We also highlight the diagnostic dilemma in patients with coexisting features of malnutrition. Both conditions show some overlapping clinical features and hence, establishing a diagnosis may be challenging.

Key words: Griscelli syndrome, silvery hair, malnutrition, hypopigmentation.

STRESZCZENIE

Zespół Griscellego jest rzadką chorobą o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym, która charakteryzuje się hipopigmentacją skóry i włosów. Jedną z trzech odmian zespołu Griscellego jest typ 2, w którego przebiegu, poza odbarwieniami, obserwuje się nawracające zakażenia związane z pierwotnym niedoborem odporności. W pracy przedstawiono przypadek 15-letniej pacjentki z zespołem Griscellego typ 2 o późnym wystąpieniu pierwszych objawów obejmujących zmiany hipopigmentacyjne włosów i skóry, hepatosplenomegalię, zapalenie trzustki i pancytopenię. Zwrócono także uwagę na potencjalne trudności diagnostyczne u pacjentów z niedożywieniem, gdyż częściowe nakładanie się objawów obydwu stanów klinicznych może utrudniać rozpoznanie zespołu Griscellego.

Słowa kluczowe: zespół Griscellego, siwienie włosów, niedożywienie, hipopigmentacja.

INTRODUCTION

Griscelli syndrome (GS) is a rare autosomal disorder characterized by partial depigmentation of hair and skin [1]. There are three subtypes based on mutations. GS1 presents with primarily neurologic impairment without immunologic involvement, while GS2 presents with immunological dysfunction and multisystem involvement, whereas GS3 presents with only hypomelanosis [2]. GS2 should be considered in children with silvery-gray hair, hypopigmented skin, hepatosplenomegaly, and immune deficiency [3].

Herein, we describe a rare case of Griscelli syndrome with manifestations of silvery-gray hair and hypopigmented eczematous patches over the body in a stunted female teenager mimicking the cutaneous features of malnutrition.

OBJECTIVE

The aim of this case report is to describe the manifestations of Griscelli syndrome in a female child and to highlight the overlapping clinical features it shares with malnutrition, which makes diagnosis difficult in resource-poor settings in developing countries.

CASE REPORT

A 15-year-old female presented to the Dermatology Outpatient Department with the complaints of greying of scalp hair, eye lashes and eyebrows for the past 4 years. She also complained of crusted hypopigmented patches over the body for the past 4 years. Her father gave a history of recurrent episodes of fever and upper respiratory tract infections for 5 years and recurrent episodes of abdominal pain with decreased appetite for 1.5 years. She was diagnosed as a case of pancreatitis with malnutrition by a pediatrician and was on treatment for the same. There was no evidence of neurological impairment. She was born out of non-consanguineous marriage, with uneventful antenatal or perinatal period. She had two younger siblings with no history of similar complaints in any family members.

She was found to have grade III protein energy malnutrition according to IAP classification, with a weight of 32.6 kg (52.7% of expected, < 3rd percentile, severe wasting), height was 142 cm (< 3rd percentile, severe stunting) and had pallor. Abdominal examination revealed enlarged, firm, smooth, and non-tender liver extending 6 cm below the right costal margin. The spleen was enlarged 4 cm below the left costal margin. Neurologic, respiratory, cardiovascular and ophthalmologic examinations were normal.

On cutaneous examination, there was diffuse greying of scalp hair, eyebrows and eye lashes (fig. 1).

WPROWADZENIE

Zespół Griscellego (*Griscelli syndrome* – GS) jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, która charakteryzuje się częściową depigmentacją włosów i skóry [1]. W zależności od typu mutacji genowej wyróżnia się trzy podtypy schorzenia. GS1 objawia się głównie upośledzeniem neurologicznym, bez zajęcia układu odpornościowego, natomiast u pacjentów z GS2 stwierdza się zaburzenia immunologiczne i zajęcie wielonarządowe. Podtyp GS3 cechuje się wyłącznie występowaniem hipomelanozy [2]. Rozpoznanie GS2 należy uwzględniać u dzieci, u których pojawiają się srebrzysto-siwe włosy, hipopigmentacja skóry, hepatosplenomegalia i niedobór odporności [3].

W niniejszej pracy opisujemy rzadki przypadek zespołu Griscellego u kilkunastoletniej pacjentki z zahamowaniem wzrostu. Choroba objawiała się srebrzysto-siwym kolorem łodyg włosów i obecnością hipopigmentacyjnych, plamistych zmian wypryskowych na skórze, które mogły być objawem niedożywienia.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie objawów zespołu Griscellego u pacjentki pediatrycznej oraz zwrócenie uwagi na możliwość nakładania się obrazu klinicznego tego schorzenia z cechami niedożywienia. Utrudnia to rozpoznanie u chorych w krajach rozwijających się.

OPIS PRZYPADKU

Piętnastoletnia pacjentka zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu siwienia włosów na skórze głowy, w tym brwi i rzęs. Proces depigmentacji owłosienia rozpoczął się 4 lata wcześniej. Pacjentka poinformowała również o utrzymujących się od 4 lat plamistych, hipopigmentacyjnych, pokrytych strupami zmianach skórnych. Na podstawie wywiadu zebranego od ojca ustalono nawracające epizody gorączki i zakażenia górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 latach, a także nawracające od 1,5 roku bóle brzucha z obniżeniem łaknienia. Pediatra postawił diagnozę zapalenia trzustki ze współistniejącym niedożywieniem. Wdrożono leczenie typowe dla tej jednostki chorobowej. Nie stwierdzono zaburzeń neurologicznych. Dziewczynka urodziła się w związku małżeńskim osób niespokrewnionych, a ciąża i okres okołoporodowy przebiegły bez powikłań. Pacjentka ma dwoje młodszego rodzeństwa. W wywiadzie rodzinnym nie odnotowano podobnych przypadków.

W przeprowadzonym badaniu wykazano niedożywienie białkowo-kaloryczne III stopnia według kla-

Bilaterally symmetrical irregular-shaped hypopigmented eczematous patches of 3 × 6 cm to 4 × 20 cm with crusting at the margins were present over the extremities and trunk (fig. 2). Rest of the examination revealed no abnormality. Microscopic examination of the hair shaft revealed large clumps of pigment, distributed irregularly in the medulla of hair (fig. 3).

On routine blood investigation, there was pancytopenia (RBC $3.23 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 7.8 g/dl, WBC 2450/ μl , neutrophils 880/ μl), platelets 48000/ μl . Peripheral blood smear showed normocytic normochromic red blood cells. There was absence of giant granules in the granulocytes. Serum triglycerides (5.65 g/l) and serum amylase (232 U/l) were raised. Liver and renal



Figure 1. Diffuse greying of scalp hair and eyebrows in the 15-year-old girl

Rycina 1. Rozlane siwienie włosów na skórze głowy i w obrębie brwi u 15-letniej dziewczynki



Figure 2. Bilaterally symmetrical irregular shaped hypopigmented eczematous patches with crusting over the back

Rycina 2. Obustronnie symetryczne zmiany hipopigmentacyjne o nieregularnym kształcie, pokryte strupami, na skórze pleców

syfikacji IAP. Masa ciała pacjentki wynosiła 32,6 kg (52,7% masy należnej, < 3. centyla, ciężkie wyniszczenie) przy wzroście 142 cm (< 3. centyla, silne zahamowanie wzrostu). Stwierdzono błądź powłok skórnych. W badaniu USG jamy brzusznej wątroba była powiększona, 6 cm poniżej prawego łuku żeberowego, niebolesna, o gładkiej powierzchni. Odnotowano także powiększenie śledziony, 4 cm poniżej lewego łuku żeberowego. Badania neurologiczne, układu oddechowego i krążenia oraz badania okulistyczne nie wykazały żadnych nieprawidłowości.

Stwierdzono rozlane siwienie włosów na skórze głowy, w tym w obrębie brwi i rzęs (ryc. 1). Na skórze kończyn i tułowia widoczne były obustronne, symetrycznie rozmieszczone, hipopigmentacyjne zmiany wypryskowe o nieregularnym kształcie i wielkości od 3 × 6 cm do 4 × 20 cm, ze strupami na obrzeżach (ryc. 2). W pozostałych badaniach nie stwierdzono odchyleń od normy. Badanie mikroskopowe włosa wykazało obecność dużych skupisk pigmentu rozmieszczonych nieregularnie w obrębie warstwy rdzeniowej (ryc. 3).

W badaniu krwi stwierdzono pancytopenię (RBC – $3,23 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb – 7,8 g/dl, WBC – 2450/ μl , neutrofile – 880/ μl), płytki krwi – 48 000/ μl . W rozmazie krwi obwodowej wykazano obecność normocytarnych, normochromatycznych erytrocytów. Nie odnotowano ziarnistości olbrzymich w granulocytach. Stwierdzono podwyższone stężenie trójglicerydów (5,65 g/l) i amylazy w surowicy (232 U/l). Wyniki badań czynności wątroby i nerek były prawidłowe, a odczyn tuberkulinowy (próba Mantoux) ujemny. Nie przeprowadzono innych badań, m.in. wycinka skóry, testów genetycznych oraz biopsji szpiku kostnego ze względu na brak zgody rodziców i ograniczenia finansowe.

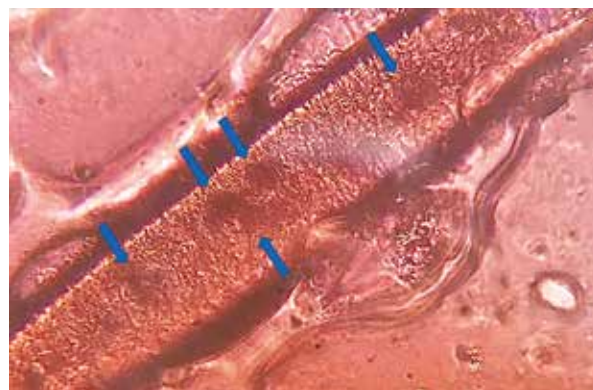


Figure 3. Light microscopy of hair showing large clumps of pigment, distributed irregularly in the medulla of hair shaft (arrows)

Rycina 3. Badanie włosów metodą mikroskopii świetlnej: widoczne duże skupiska pigmentu rozmieszczone nieregularnie w warstwie rdzeniowej łądygi włosa (strzałki)

function tests were normal with negative Mantoux test. Other investigations including skin biopsy, genetic testing and bone marrow biopsy could not be done because parents did not give consent and due to financial constraints.

So based on history, clinical findings, microscopic examination of the hair shaft and laboratory investigations, the diagnosis of Griscelli syndrome type 2 was made. For hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), 4 out of 8 criteria (splenomegaly, pancytopenia, raised ferritin and hypertriglyceridemia) were present, while minimum 5 are needed for diagnosis. The parents were counseled about the nature of the disease, its prognosis and the patient was referred to the Department of Pediatrics for further management.

DISCUSSION

Griscelli syndrome is a rare autosomal recessive disease. It was first described in 1978 by Claude Griscelli and Michel Prunieras [4]. GS1 is caused by a mutation in the MYO5A gene and accompanying severe primary neurological impairment in addition to pigmentation defects. GS2 is caused by mutation in the RAB27A gene, associated with a primary immunodeficiency [5]. GS3 is caused by a mutation in the melanophilin gene (MLPH) and its clinical features are restricted to hypopigmentation of skin and hair [6].

In GS2, Rab27a deficiency causes defects in the exocytosis of cytotoxic granules from T cells and natural killer (NK) cells (accounting for impaired cytotoxicity) and melanosome exocytosis [7]. A history of recurrent infections, absence of delayed type cutaneous hypersensitivity, hypogammaglobulinemia are characteristic features of GS2. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), an accelerated form, is characterized by overwhelming T-cell and macrophage activation that leads to fever, splenomegaly, cytopenia, hypofibrinogenemia, and/or hypertriglyceridemia and hyperferritinemia. It can prove fatal if not treated promptly. Chemotherapy can be given to achieve remission; however, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only currently available curative treatment for GS2 [8].

Microscopic examination of hair reveals uneven clusters of aggregated melanin pigment [3]. The differential diagnosis includes Chediak-Higashi syndrome, other hemophagocytic syndromes, and Elejalde syndrome. Chediak-Higashi syndrome differs from Griscelli syndrome by the presence of abnormal giant cytoplasmic granules in leucocytes, smaller, more evenly distributed pigment clumps in hair shafts, and more consistent defective granulocyte activity. Elejalde syndrome, like Griscelli syndrome, has the presence of spotty hair pigmentation, but in

Na podstawie wyników badań podmiotowych i przedmiotowych, badania mikroskopowego łądygi włosa i badań laboratoryjnych ustalono rozpoznanie zespołu Griscellego typu 2. Podczas diagnostyki w kierunku limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) potwierdzono obecność 4 spośród 8 kryteriów (splenomegalie, pancytopenię, podwyższone stężenie ferrytyny i hipertriglicerydemie). Do postawienia diagnozy niezbędne jest co najmniej 5 kryteriów. Rodzice pacjentki zostali poinformowani o specyfice choroby i rokowaniu oraz otrzymali skierowanie do kliniki pediatrycznej w celu dalszego leczenia.

OMÓWIENIE

Zespół Griscellego jest rzadką chorobą autosomalną recesywną. Schorzenie opisali po raz pierwszy w 1978 roku Claude Griscelli i Michel Prunieras [4]. Wariant GS1 jest wywołany mutacją w genie MYO5A i – oprócz nieprawidłowości w pigmentacji skóry – towarzyszy mu ciężkie pierwotne upośledzenie neurologiczne. GS2 jest spowodowany mutacją w genie RAB27A związaną z pierwotnym niedoborem odporności [5]. GS3 jest skutkiem mutacji genu kodującego białko melanofilinę (MLPH) a obraz kliniczny ogranicza się do hipopigmentacji skóry i włosów [6].

U pacjentów z GS2 niedobór RAB27a powoduje zakłócenia egzocytozy ziarnistości cytotoksycznych z limfocytów T i NK (co odpowiada za upośledzenie cytotoksyczności) oraz egzocytozy melanosomów [7]. Charakterystyczne dla GS2 są nawracające zakażenia w wywiadzie, brak opóźnionej reakcji nadwrażliwości skórnej oraz hipogammaglobulinemia. Limfohistiocytoza hemofagocytarne (HLH) cechuje się silnie wzmożoną aktywacją limfocytów T i makrofagów, która prowadzi do gorączki, splenomegalii, cytopenii, hipofibrinogenemii i/lub hipertriglicerydemii i hiperferrytynemii. Niewłączenie leczenia powoduje zgon pacjenta. W celu uzyskania remisji można stosować chemioterapię, jednak allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT) jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia GS2 [8].

Badanie mikroskopowe włosów pacjentki wykazało nierównomierne skupiska melaniny [3]. W diagnostyce różnicowej schorzenia uwzględnia się zespół Chediaka-Higashiego, inne zespoły hemofagocytarne oraz zespół Elejalde. Zespół Chediaka-Higashiego różni się od zespołu Griscellego obecnością nieprawidłowych olbrzymich ziarnistości cytoplazmatycznych w leukocytach i występowaniem mniejszych, bardziej równomiernie rozmieszczonych skupisk pigmentu w łądygach włosów oraz bardziej spójnym zaburzeniem aktywności granulocytów. Zespół Elejalde, podobnie

complete melanization of melanosomes in skin, and no immune deficiency [9].

Up to 160 cases of GS have been reported in the literature, mostly from Turkish and Mediterranean regions [10]. GS2 is the most common among three types with 13 cases reported in Indian literature [2, 8, 9].

Most of the earlier case reports in the literature have reported GS2 from 4 months to 7 years of age with mean age of about 17 months [10]. The prognosis for long-term survival of patients with GS2 is relatively poor. It is usually rapidly fatal within 1–4 years without aggressive treatment after the onset of HLH [8]. Our patient showed late development of the signs and symptoms of GS2 after 10 years of age. This may suggest variable gene expressions of this syndrome.

CONCLUSIONS

In developing countries like India, children presenting with hypopigmentation of hair and skin with stunted growth are usually diagnosed as cases of malnutrition. In our case also, repeated infections and pancreatitis had resulted in malnutrition with wasting, stunting and skin lesions mimicking flaky paint dermatoses. Therefore, we attempt to highlight diagnostic difficulties and the role of basic laboratory procedures in the diagnosis of Griscelli syndrome in developing countries, where Griscelli syndrome type 2 may be masked under malnutrition due to repeated infections.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

jak zespół Griscellego, charakteryzuje się występowaniem nierównej pigmentacji włosów, ale do cech schorzenia należy także niepełna melanizacja melanosomów w skórze i brak niedoborów odporności [9].

W piśmiennictwie opisano około 160 przypadków zespołu Griscellego, głównie w rejonie Turcji i Morza Śródziemnego [10]. GS2 jest najczęstszym spośród trzech typów – w literaturze indyjskiej opisano 13 przypadków [2, 8, 9].

Większość opisów przypadków dostępnych w piśmiennictwie dotyczy występowania GS2 u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 7 lat, przy czym średni wiek wynosił około 17 miesięcy [10]. Rokowanie u pacjentów z GS2 pod względem wieloletniego przeżycia jest raczej niepomyślne. Bez podjęcia agresywnego leczenia po wystąpieniu HLH zazwyczaj następuje szybki zgon chorego w czasie 1–4 lat [8]. U opisywanej pacjentki objawy przedmiotowe i podmiotowe GS2 wystąpiły późno, po 10. roku życia. Może to wskazywać na zmienność ekspresji genów w tym zespole.

WNIOSKI

W krajach rozwijających się, takich jak Indie, u dzieci zgłaszających się po poradę lekarską z objawami obejmującymi hipopigmentację włosów i skóry oraz zahamowanie wzrostu zazwyczaj rozpoznawane jest niedożywienie. W opisanym przez nas przypadku nawracające zakażenia i zapalenie trzustki spowodowały niedożywienie z wyniszczeniem, zahamowanie wzrostu i zmiany skórne. Przedstawiony przypadek obrazuje trudności diagnostyczne i znaczenie podstawowych badań laboratoryjnych w diagnostyce zespołu Griscellego w krajach rozwijających się, w których GS2 może być maskowany niedożywieniem z powodu nawracających zakażeń.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Dagnewu K.Y., Ayele A., Liu L., Pramanik R., Onoufriadis A., Abebe E., et al.: Griscelli syndrome type 3 in Ethiopian sisters resulting from a homozygous missense mutation in MLP. *Int J Dermatol* 2020, 59, 55-57.
2. Singh A., Garg A., Kapoor S., Khurana N., Entesarian M., Tesi B.: An Indian boy with griscelli syndrome type 2: case report and review of literature. *Indian J Dermatol* 2014, 59, 394-397.
3. Montero-Vilchez T., Remon-Love A., Tercedor-Sánchez J., Arias-Santiago S.: Hair shaft examination: a practical tool to diagnose Griscelli syndrome. *Dermatopathology* 2021, 8, 49-53.
4. Messinger Y.H., Pozos T.C., Griffiths A.G., Mize W.A., Olson D.R., Smith A.R.: Delayed diagnosis of Griscelli syndrome type 2 with compound heterozygote RAB27A variants presenting with pulmonary failure *Pediatr Hematol Oncol* 2021, 38, 593-601.
5. Sahu C., Netam S.S., Bhutada B.R., Jaiswal S.J.: Griscelli syndrome: a rare disorder. *Neurol India* 2017, 65, 869-870.
6. Shah B.J., Jagati A.K., Katrodiya N.K., Patel S.M.: Griscelli syndrome type-3. *Indian Dermatol Online J* 2016, 7, 506-508.

7. **Ohishi Y., Ammann S., Ziaee V., Strege K., Groß M., Amos C.V., et al.:** Griscelli syndrome type 2 sine albinism: unraveling differential RAB27A effector engagement. *Front Immunol* 2020, 11, 612977.
8. **Minocha P., Choudhary R., Agrawal A., Sitaraman S.:** Griscelli syndrome subtype 2 with hemophagocytic lympho-histiocytosis: a case report and review of literature. *Intractable Rare Dis Res* 2017, 6, 76-79.
9. **Khemka P., Kundu R., Niyogi P., Tudu J.:** A case of silvery hair syndrome: Griscelli syndrome. *Indian J Paediatr Dermatol* 2015, 16, 72-74.
10. **Moradveisi B., Karimi A., Behzadi S., Zakaryaei F.:** Griscelli Syndrome in a seven years old girl. *Clin Case Rep* 2021, 9, e04212.

Received: 25.01.2022

Accepted: 1.06.2022

Otrzymano: 25.01.2022 r.

Zaakceptowano: 1.06.2022 r.

How to cite this article

Singh J., Adil M., Amin S.S., Zahra F.T.: Griscelli syndrome with malnutrition: a diagnostic challenge. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 142-147. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.117985>.