

SINDROME DI GRISCELLI: UNA RARA CAUSA DI IPOPIGMENTAZIONE DEI CAPELLI E DELLA CUTE

Maheshwari R.¹, Phiske M.¹, Naik B.¹, Someshwar S.^{1,2}

¹Dept. of Dermatology, Venereology and Leprosy, MGM Medical College and Hospital, Navi Mumbai

²Department of Dermatology, Venereology and Leprosy, Kasturba Medical College, MAHE, Mangalore

Parole chiave Ipopigmentazione, albinismo parziale, capelli, bambino.

Abbreviazione SG = sindrome di Griscelli.

Caso clinico. Un bambino di 7 anni, nato da genitori non consanguinei, con gravidanza e parto senza complicazioni, sviluppo psicomotorio normale e vaccinazioni regolarmente eseguite, si è presentato per la valutazione di macule e chiazze ipopigmentate e asintomatiche presenti dalla nascita sul tronco e poi con il passar del tempo su volto, collo, mani, arti superiori e arto inferiore sinistro. Negli ultimi 5-6 anni non ci sono state variazioni significative del numero e delle dimensioni delle lesioni. Fin dalla nascita i genitori hanno notato capelli chiari in regione frontale, ma neri nel resto del capillizio. Né i genitori né i fratelli avevano capelli chiari o altri problemi e nella storia personale non c'erano altre malattie dermatologiche o sistemiche.

All'esame obiettivo si osservano numerose macule ipopigmentate, ben o mal definite, alcune confluenti in chiazze di dimensioni variabili da 4x3 cm a 2x2 cm, localizzate su volto, tronco, bilateralmente su braccia, fosse cubitali e poplitee, palmi e inoltre sul dorso della mano destra. Le macule ipopigmentate seguono un pattern lineare o vorticoso sul lato destro del tronco; è presente ipopigmentazione diffusa dell'area ombelicale destra e dell'emivolto destro (Fig. 1-3).

Ciocche di capelli bianco-argentei sono presenti sulla sommità del capo, mentre il resto della capigliatura è nera. Unghie, denti e mucose sono normali. Parametri vitali, esame obiettivo generale e sistemico sono nella norma.

La dermoscopia delle chiazze ipopigmentate mostra piccole aree bianche prive di struttura.

L'esame del capello chiaro evidenzia grandi agglomerati di pigmento di melanina lungo il fusto (Fig. 4), mentre nei capelli neri l'esame è normale, senza agglomerati.

La diagnosi finale di sindrome di Griscelli tipo 3 è stata posta sulla base della storia clinica, dei reperti tricologici e dell'assenza di coinvolgimento sistemico.

Il paziente è stato inviato a valutazione oculistica e pediatrica, entrambe risultate nella norma.

I genitori sono stati informati sulla necessità di un test genetico mirato ai geni *Melanophilin* e *MYO5A*. Tuttavia, il paziente non si è presentato al follow-up.

Discussione. La sindrome di Griscelli (SG) è un disordine autosomico recessivo che comporta una ipopigmentazione di cute e capelli, con caratteristica lucentezza grigio-argentea dei capelli e grandi agglomerati di pigmento nel fusto. Può associarsi a deficit neurologici o a gravi immunodeficienze (4).

La maggior parte dei casi riportati proviene dal bacino del Mediterraneo o dal Medio Oriente, spesso con genitori consanguinei (5). La sindrome si manifesta solitamente tra i 4 mesi e i 4 anni e riceve la diagnosi tra i 4 mesi e i 7 anni (6).

Per comprendere l'eziopatogenesi della sindrome di Griscelli bisogna ricordare che il trasporto dei melanosomi dal centro alla periferia cellulare avviene lungo i microtubuli ed è mediato da proteine motrici come dineine e chinesine. La Myosin Va (Myo5a), una proteina motrice, si lega ai melanosomi tramite interazione con Mlph e Rab27a.



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Sindrome di Griscelli, tipo 3 in un bambino di 7 anni: capelli grigio-argentei (Fig. 1, 2), ipopigmentazione dell'emilabbro (Fig. 2) e della regione periombelicale (Fig. 3) di destra. Nella Fig. 4 agglomerati di melanina regolarmente distribuiti lungo il fusto del capello.

Questo complesso tripartito (*Rab27a*, *Mlph*, *Myo5a*) è essenziale per il trasporto e il traffico vescicolare nelle cellule, inclusi melanociti e neuroni. Una mutazione in uno dei componenti del complesso compromette il trasporto dei melanosomi, che non vengono trasferiti ai cheratinociti, accumulandosi nel perinucleo, causando ipopigmentazione cutanea e capelli argentei. La caratterizzazione genetica ha rivelato che ciascuna mutazione causa un diverso sottotipo della sindrome (1).

Il tipo 1 della SG, causato da mutazioni del gene *MYO5A*, è caratterizzato da gravi deficit neurologici precoci (ritardo psicomotorio, ipotonia muscolare, ritardo mentale). La terapia è sintomatica e di supporto. Il tipo 2 della SG deriva da mutazioni del gene *Rab27a*, responsabili di immunodeficienza con deficit dell'esocitosi dei granuli citotossici nei linfociti T e cellule NK; conseguono ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti. È associato alla linfoistiocitosi emofagocitica, condizione potenzialmente fatale. La terapia risolutiva è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Il tipo 3 della SG è provocato da mutazioni del gene *Mlph* o da delezione dell'esone F del gene *MYO5A*. Il gene *Melanophilin* codifica per una proteina che collega *Rab27a* e *Myo5a*. La mutazione causa solo ipopigmentazione cutanea e dei capelli, senza coinvolgimento sistemico. La prognosi è buona e non è necessario alcun trattamento (1).

All'esame microscopico, in tutti i tipi si osservano agglomerati irregolari di melanina nel fusto del capello. L'istologia delle chiazze mostra un eccesso di melanina nei melanociti dello strato basale e una ipopigmentazione della cute circostante.

L'esame ultrastrutturale (microscopia elettronica) mostra melanosomi maturi nei melanociti e, in misura minore, nei cheratinociti (7).

La SG deve essere differenziata essenzialmente dalla sindrome di Chediak-Higashi, clinicamente simile alla SG, ma dovuta a mutazioni del gene *CHSI* e caratterizzata dalla presenza di granuli citoplasmatici giganti nei neutrofili.

Poiché la prognosi, le opzioni terapeutiche e la consulenza genetica variano notevolmente tra i diversi tipi, la caratterizzazione molecolare è fondamentale per la diagnosi della sindrome di Griscelli (8).

Conclusioni. L'attuale caso è stato presentato per ricordare ai medici che tra le innumerevoli cause di ipopigmentazione cutanea c'è anche la sindrome di Griscelli con le sue possibili gravi conseguenze.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Meghana Phiske
N-17, sector 7, Vashi, Navi Mumbai, 400703
e-mail: phiskemeghana@gmail.com

Bibliografia

- 1) Shah BJ, Jagati AK, Katrodiya NK, Patel SM. Griscelli syndrome type-3. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(6):506-8.
- 2) Alsugair F, Jadhkar D, Alhazmi R, Alhaidey A. Neuroimaging findings in Griscelli syndrome: a case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2339-42.
- 3) Mathachan SR, Sinha S, Malhotra P. Griscelli syndrome type 3 with coexistent universal dyschromia—An uncommon association of a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):799-803.
- 4) Taieb A, Morice Picard FM, Ezzedine K. Genetic disorders of pigmentation. In: Griffiths CEM (ed.) *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th ed., UK: Blackwell Publishing Ltd, 2016, vol 4, chap 70, pp. 70.1-70.17.
- 5) Fuleihan RL, Paller AS. Genetic immunodeficiency diseases. In: S. Kang (ed.), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, New York, NY: McGraw Hill Education, 9th ed., pp. 2394-2424.
- 6) Dotta L, Parolini S, Prandini A, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:168.
- 7) Reddy RR, Babu BM, Venkateshwaramma B, Hymavathi Ch. Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs Griscelli syndrome, with rare associations. *Int J Trichology.* 2011;3(2):107-11.
- 8) Çağdaş D, Özgür TT, Asal GT, et al. Griscelli syndrome types 1 and 3: analysis of four new cases and long-term evaluation of previously diagnosed patients. *Eur J Pediatr.* 2012 ;171(10):1527-31.