

Année 2022

N°: MS 225/22

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en « pédiatrique »*

Intitule

CaraCtéristiques Cl iniques et biol ogiques
du syndrome de griscel Li type 2 :
À propos d'un cas cl inique

Présenté par :

Docteur NAHI CHAIMAE

Sous la direction du :

Professeur BENOACHANE THAMI

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cheveux gris argentés sur le cuir chevelu ayant un éclat métallique	7
Figure 2: L'examen histologique des cheveux a montré des mélanocytes basaux agrandis et hyperpigmentés avec une pigmentation clairsemée des kératinocytes adjacents en faveur d'un syndrome de Griscelli (coloration à l'hématoxylinéosine ; grossissement d'origine X4.)	8
Figure 3: radiographie pulmonaire montrant un épanchement pleural gauche et une atélectasie du poumon gauche.....	8
Figure 4:: Schéma du complexe protéine hétérotrimérique impliqué dans le transport des mélanosomes	12
Figure 5:: Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique. Le lymphocyte spécifique reconnaît de façon identique la cellule présentatrice entre les individus avec (A) une activité cytotoxique normale et (B) déficiente. (C+D) L'activation du lymphocyte spécifique entraîne un relargage de cytokines et fait appel à d'autres lymphocytes. (E) les lymphocytes avec une activité cytotoxique normale sont les seuls à pouvoir provoquer l'apoptose de la cellule présentatrice d'antigène. (G) la phase de contraction des cellules effectrices et le maintien d'une réponse immune mémoire T. (F) en cas de défaut d'activité des lymphocytes cytotoxiques, les cellules présentatrices d'antigène qui demeurent vont continuer d'activer les lymphocytes effecteurs de la réponse immune. (H) Cette hyper-activation conduit à un syndrome hémophagocytaire. Image d'hémophagocytose : un macrophage ayant phagocyté des globules rouges, des plaquettes et un granulocyte dans un prélèvement de moelle osseuse (agrandissement : x 1000, coloration: May-Gruenwald-Giemsa).....	15
Figure 6:: mécanismes moléculaires associés aux trois formes du syndrome de Griscelli (GS). Les mécanismes physiopathologiques incriminés des défauts pigmentaires dont souffrent les patients atteints du syndrome de Griscelli incluent les mutations des gènes codants pour les protéines Myo5a, Rab27a ou la Mélanophiline. La formation d'un complexe hétérotrimérique permet le transport des melanosomes le long des fibres d'actine. Divers effecteurs associés à Rab27a et Myo5a dont plusieurs sont à ce jour non élucidés jouent un rôle dans le transport des organelles au niveau des melanocytes, des cellules T cytotoxiques et des neurones.....	20
Figure 7:: identification au microscope optique d'un cheveu avec un aspect caractéristique de Mottes irrégulières de pigments massées au centre du cheveu.	22

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Signes cliniques et biologiques du syndrome Hémophagocytaire.....</i>	14
---	----

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBSERVATION	4
DISCUSSION	9
I. HISTORIQUE-p ;.....	10
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
III. FORMES CLINIQUES.....	17
1- SYNDROME DE GRISCELLI TYPE 1	17
2- SYNDROME DE GRISCELLI DE TYPE 2.....	17
3- SYNDROME DE GRISCELLI DE TYPE 3.....	18
IV. DIAGNOSTIC.....	21
V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	25
ET PRONOSTIC	25
CONCLUSION	27
RESUMES	29
REFERENCES	33



Introduction



Le syndrome de Griscelli (GS) est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par un albinisme partiel résultant d'une pigmentation de dilution des cheveux et de la peau [1]. Le transport intramélanocytaire des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes est soumis à un contrôle par au moins trois gènes identifiés. Les SG de type 1 et de type 2 sont définis respectivement par une association avec des troubles neurologiques ou un déficit immunitaire. Ceci étant dit, le SG de type 3 est une forme à expression exclusivement cutanée.

Les syndromes d'hypopigmentation représentent un groupe de maladies facilement identifiables. La dilution des pigments peut impliquer la peau, les cheveux et l'iris, et se manifeste généralement à la naissance. On distingue l'albinisme oculo-cutané autosomique récessif (OCA) et l'albinisme oculaire lié à l'X (OA), dans lequel la pigmentation est une manifestation isolée . Cependant, l'hypopigmentation peut également être associée aux désordres génétiques induisant une immunodéficience, y compris le syndrome de Griscelli de type 2 mais aussi le Syndrome de Chediak Higashi (CHS), le syndrome de Hermansky-Pudlak de type 2 (HPS2) et le syndrome de déficience en MAPBPIP.

Le syndrome de Griscelli de type 2 est l'un des syndrome hémophagocytaire d'origine génétique .Ce syndrome hemophagocytaire constitue la phase accélérée de la maladie, qui résulte d'un défaut cytotoxique des lymphocytes et des cellules NK.

Le diagnostic est clinique mais aussi histologique à travers les données de l'étude anatomopathologique des cheveux.

Le pronostic du syndrome de Griscelli de type 2 est péjoratif et ceci est attribuable aux moyens thérapeutique faiblement efficaces à ce jour.

Nous rapportons un cas de syndrome de Griscelli type 2 diagnostiqué à l'âge de trois mois est révélé par un syndrome d'activation macrophagique.



Observation



Hamza B. âgée de 3 mois , deuxième d'une fratrie de deux . Il a été Admis dans notre service pour prise en charge d'une fièvre prolongée et d'un syndrome anémique. Il avait comme antécédents familiaux, une consanguinité de premier degré chez les parents et des antécédents de cheveux gris argentés chez deux oncles. Son frère est bien portant. À la naissance, on a remarqué qu'il avait des cheveux gris argentés avec un éclat métallique.

L'histoire de la maladie remonte à vingt jours avant son admission par l'installation d'une fièvre non chiffrée et des vomissements, le tout s'est aggravé par une pâleur cutanéomuqueuse, qui a motivé un bilan biologique, demandé avant son admission objectivant une pancytopenie.

L'examen clinique d'admission retrouve un enfant actif, pesant 6 kg, pâle, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Les cheveux sur le cuir chevelu, les sourcils et les cils étaient de couleur gris argentées et avaient un éclat métallique

(*Figure 3 : page7*). La couleur de la peau était brune, plus claire que la couleur de la peau de la mère, alors que l'iris était normale. L'examen somatique abdominal, pleuro-pulmonaire, neurologique, cardiovasculaire et ophtalmologique étaient initialement normaux.

Biologiquement, l'hémogramme montre une pancytopenie avec une anémie normochrome normocytaire régénérative à 4,7 g/dl, une leuconeutropénie (globules blancs à 2920/mm³ et neutrophiles à 230/mm³), une thrombocytopenie à 8000/mm³. Le frottis sanguin a montré une anisopoïkilocytose érythrocytaire. Le médullogramme est revenu normal.

Le bilan inflammatoire a montré une CRP à 122 mg/l avec une hyperferritinémie à 6090 µg/l. Les hémocultures sont revenues négatives. Le sous-typage lymphocytaire a montré un déficit immunitaire combiné sévère (lymphocytes T CD3 à 193/µl, T CD4 à 91/µl, T CD8 à 87/µl, lymphocytes B CD19+ à 4/µl, cellules NK à 29/µl). La radiographie pulmonaire standard a été demandée qui n'a pas montré d'anomalies.

L'examen histologique des cheveux a montré des mélanocytes basaux agrandis et hyperpigmentés avec une pigmentation clairsemée des kératinocytes adjacents en faveur d'un syndrome de Griscelli (*Figure 2 :page 7*). Les tests génétiques n'ont pas pu être effectués.

Il a été traité avec du céftriaxone, de l'amikacine intraveineux dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste. Il a également reçu une perfusion d'immunoglobulines.

L'évolution a été marquée par une aggravation clinique, une détresse respiratoire. Avec un syndrome d'épanchement pleural avec matité à la percussion, des œdèmes des membres inférieurs et purpura ecchymotique étendu tout le corps.

Sur le plan paraclinique, la radiographie thoracique a objectivé un épanchement pleural gauche et une atélectasie du poumon gauche (*figure 3 :page 8*). Sur le plan biologique, un syndrome d'activation des macrophages a été retenu devant une hyperferritinémie à >40000 µg/l, une hypertriglycémie à 3,5 4 g/l, une cytolysé hépatique (ALAT à 328). L'échographie abdominale a montré une hépto-splénomégalie homogène avec lame d'épanchement péritonéal. Le scanner

thoracique a objectivé un épanchement pleural bilatéral gauche plus marqué avec atélectasie du poumon gauche.

Le patient a reçu une antibiothérapie à large spectre, un antiviral et un antifongique, des bolus de corticoïdes 3 jours de suite et une perfusion d'immunoglobuline. Malheureusement, il est décédé d'un choc septique.



Figure 1: Cheveux gris argentés sur le cuir chevelu ayant un éclat métallique

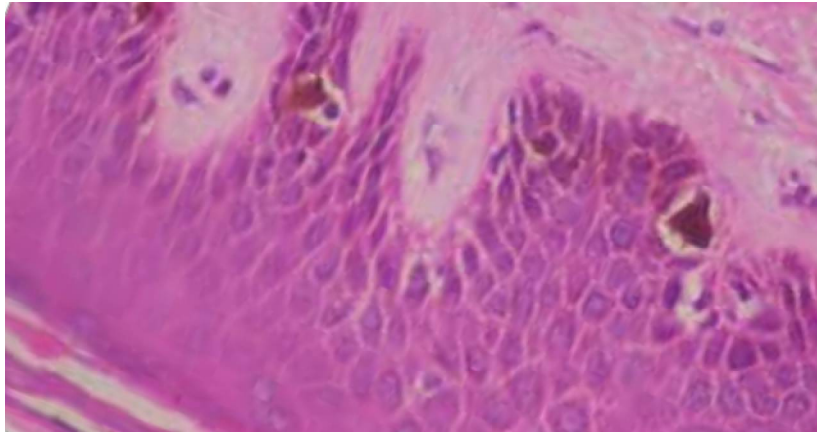


Figure 2: L'examen histologique des cheveux a montré des mélanocytes basaux agrandis et hyperpigmentés avec une pigmentation clairsemée des kératinocytes adjacents en faveur d'un syndrome de Griscelli (coloration à l'hématoxylinéosine ; grossissement d'origine X4.)



Figure 3: radiographie pulmonaire montrant un épanchement pleural gauche et une atélectasie du poumon gauche



Discussion



I. HISTORIQUE

Les troubles d'albinisme partiel et d'immunodéficience sont extrêmement rares. Chacun d'eux a une prévalence $< 1/1\ 000\ 000$ sans croisement dans des populations sélectionnées.

Le SG est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, qui touche aussi bien les hommes que les femmes. Il a été décrit pour la première fois en 1978 par Griscelli et al qui ont rapporté un syndrome associant albinisme partiel et immunodéficience chez deux patients aux cheveux gris argentés et aux infections pyogènes fréquentes .

Cependant, des granules géants n'ont pas été observés dans les granulocytes, l'examen au microscope optique et électronique des cheveux et la peau ont révélé des différences, et là étaient des défauts de l'immunité cellulaire et humorale. Depuis, un peu plus de 60 cas de SG ont été rapporté dans la littérature en association avec des manifestations neurologiques, avec des anomalies immunologiques ou avec des cheveux gris argentés et une peau hypopigmentée comme seule anomalie. La majorité des cas proviennent de la région méditerranéenne, notamment de la Turquie en plus de quelques rares cas en Inde .

Le SG est maintenant classé en 3 types sur la base de caractéristiques génétiques et moléculaires. Le SG de type 3 représente des patients aux cheveux gris argentés isolés, à la peau claire. Celui-ci peut être associée à un retard

psychomoteur sévère précoce et à un statut immunitaire normal (type 1) ou associée à un déficit immunitaire (type 2) .

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Les trois syndromes de Griscelli partagent le phénotype de l'hypopigmentation de la peau. Les mélanocytes, qui sont des cellules spécialisées productrices de mélanine, sont responsable de la pigmentation de la peau. Ces cellules se situent à la base de l'épiderme, et proviennent de l'ectoderme embryonnaire.

Le corps cellulaire est arrondi et porte de nombreux prolongements ramifiés qui s'insinuent entre les kératinocytes de la couche supérieure. Les mélanocytes vont communiquer avec les kératinocytes via les dendrites mélanocytaires. Chaque cellule prend en charge la protection de 36 kératinocytes formant ainsi une unité épidermique de mélanisation. Il leur transfère ses mélanosomes le long des filaments d'actines grâce à un complexe transporteur composé de trois unités codés par les gènes MYO5A, RAB27A et le gène MLPH (*figure 4*) [12].

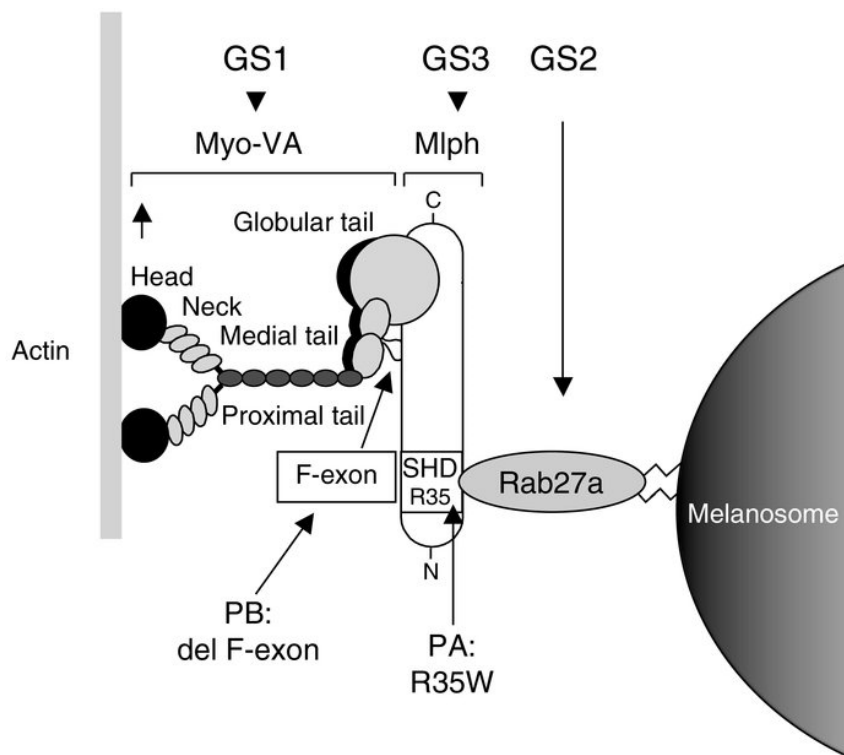


Figure 4:: Schéma du complexe protéine hétérotrimérique impliqué dans le transport des mélanosomes

Chaque type de SG est l'expression clinique de mutations dans des gènes différents. Les mutations du gène de la myosine Va (MYO5A) situé sur le chromosome 15q21 vont induire le SG type 1. Ces mutations qui régulent le transport des organites dans les mélanocytes et les cellules neuronales expliquant la symptomatologie neurologique [4]. Le SG de type 2 résulte de mutations du gène RAB27A situé sur le chromosome 15q21, à moins de 1,6 cM du gène MYO5A [6]. La protéine RAB27A est une guanosine triphosphatase qui joue un rôle essentiel dans le transport périphérique des mélanosomes vers les cellules voisines telles que les kératinocytes et l'exocytose des granules dans les lymphocytes T cytotoxiques

[6]. Les anomalies de RAB27A sont responsables d'un syndrome d'activation incontrôlée des lymphocytes T et des macrophages, appelé aussi syndrome hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique, et qui est dû aux désordres hématologiques incluant une neutropénie et d'un dysfonctionnement des cellules NK [6]. Le syndrome hémophagocytaire est caractérisé par une infiltration des ganglions lymphatiques et d'autres organes (y compris le cerveau) par des lymphocytes T polyclonaux activés, principalement du sous-ensemble CD8, et par des macrophages activés qui phagocytent les cellules sanguines.

La lymphohistiocytose familiale (LHF), le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) et le syndrome de Griscelli partagent tous les trois la même expression du syndrome hémophagocytaire (SH). Parallèlement, ce syndrome d'activation des macrophages quand il s'agit d'une complication d'une infection virale, une maladie autoimmune ou maligne (syndromes acquis), aura les mêmes caractéristiques. La forme héréditaire de ce syndrome est déclenchée habituellement par une infection, en l'occurrence par un virus du groupe herpès ou par un microorganisme à développement intracellulaire. Dans sa forme la plus typique (Henter et Elinder, 1991) (*tableau 1*), le syndrome hémophagocytaire se définit cliniquement par une fièvre prolongée et une hépatosplénomégalie. En outre, d'autres signes peuvent compliquer le tableau clinique entre autres des signes neurologiques. Ces derniers peuvent être sévères, allant d'une simple irritabilité, une hypertonie ou une hypotonie, à une ataxie, voir un coma. Biologiquement, on retrouve une anémie et une thrombopénie voire une pancytopénie, des troubles de la fonction hépatique avec une cytolyse et cholestase biologique et une hypofibrinogénémie,

hyponatrémie et hypertriglycémie. On observe aussi un syndrome inflammatoire biologique avec augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires dans le plasma: le tumor necrosis factor α (TNF α) et l'INF-g, en particulier. Ces signes traduisent une réponse immunitaire exagérée et mal contrôlée (*Figure 5*) [13].

Manifestations Cliniques	Manifestations Biologiques
fièvre élevée	pancytopénie
hépatosplénomégalie	fibrinopénie
troubles neurologiques	hypertriglycémie
	hyponatrémie
	hémophagocytose

Tableau 1: Signes cliniques et biologiques du syndrome Hémophagocytaire

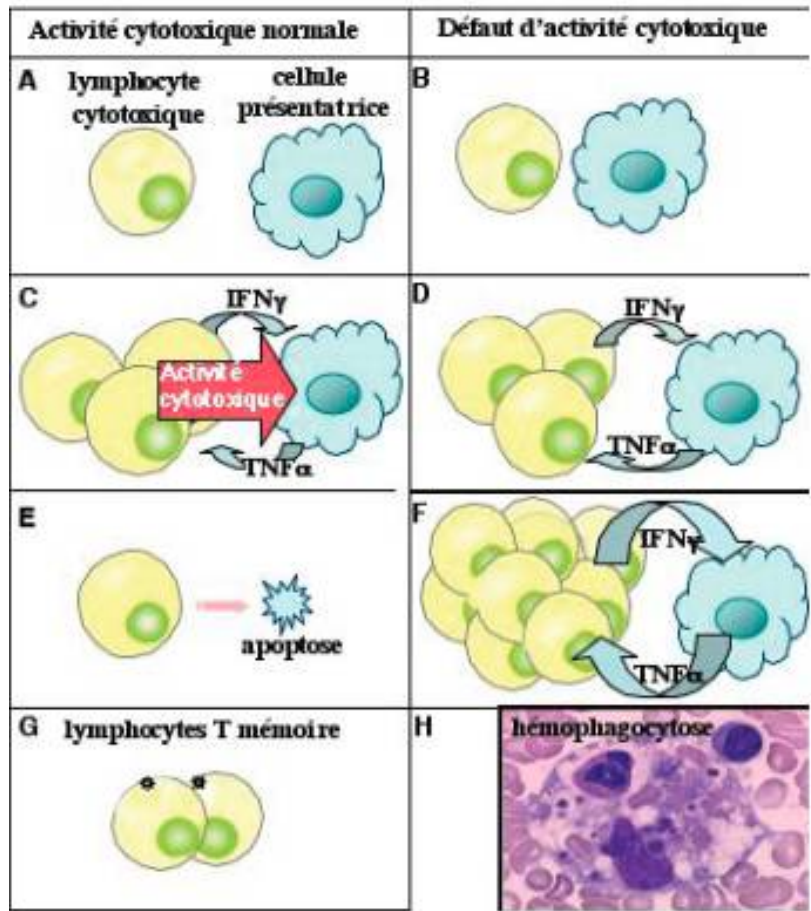


Figure 5: Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique. Le lymphocyte spécifique reconnaît de façon identique la cellule présentatrice entre les individus avec (A) une activité cytotoxique normale et (B) déficiente. (C+D) L'activation du lymphocyte spécifique entraîne un relargage de cytokines et fait appel à d'autres lymphocytes. (E) les lymphocytes avec une activité cytotoxique normale sont les seuls à pouvoir provoquer l'apoptose de la cellule présentatrice d'antigène. (G) la phase de contraction des cellules effectrices et le maintien d'une réponse immune mémoire T. (F) en cas de défaut d'activité des lymphocytes cytotoxiques, les cellules présentatrices d'antigène qui demeurent vont continuer d'activer les lymphocytes effecteurs de la réponse immune. (H) Cette hyper-activation conduit à un syndrome hémophagocytaire. Image d'hémophagocytose : un macrophage ayant phagocyté des globules rouges, des plaquettes et un granulocyte dans un prélèvement de moelle osseuse (agrandissement : x 1000, coloration: May-Gruenwald-Giemsa).

Sur le plan immunologique, le système lymphoïde défini par ses organes lymphoïdes secondaires puis par la suite d'autres organes en l'occurrence le système nerveux central, va subir cette prolifération polyclonale de lymphocytes T activés, essentiellement les lymphocytes T CD8.

Ces lymphocytes T expriment à leur surface des marqueurs identifiables témoignant de leur activité (CD25, et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II). Par ailleurs, Des cytokines pro-inflammatoires vont promouvoir cet infiltrat, sécrétés en grande partie par des macrophages dirigés et activés et qui sont capables d'hémophagocytose (*Figure 5*), notamment dans la moelle osseuse. Dans les formes héréditaires, rares sont les cas de rémission spontanée. Le plus souvent, l'infiltration cellulaire conduit à une nécrose tissulaire massive, une atteinte viscérale multiple avec défaillance systémique et au décès du patient en l'absence de traitement bien conduit.

III. FORMES CLINIQUES

1- SYNDROME DE GRISCELLI TYPE 1

Associé à l'hypo-pigmentation caractéristique du syndrome de Griscelli, on peut observer des troubles neurologiques précoces pouvant être sévères, avant même que la maladie induit un syndrome hémophagocytaire.

Le syndrome de Griscelli (de type 1) est dû à une mutation caractéristique du gène codant pour la myosine 5a (MYO5A), localisé en 15q21-22 (Pastural et al., 1997) (*Figure 6*). Cette molécule participe aux phases terminales du transport des mélanosomes dans les mélanocytes et se voit capable de déplacer des vésicules et leur contenu le long des filaments d'actine vers leur lieu de déchargement. En contrepartie, elle n'est pas nécessaire à la sécrétion du contenu des granules.

Ces troubles neurologiques précoces sont hétérogènes incluant une ataxie et un retard psychomoteur dont le mécanisme physiopathologique reste mal élucidé et qui serait dû à problème de transport du réticulum endoplasmique dans les dendrites des neurones.

2- SYNDROME DE GRISCELLI DE TYPE 2

GS de type 2 (initialement décrit comme un albinisme partiel avec immunodéficience) représente les patients avec des cheveux gris argentés, des infections pyogènes fréquentes de la peau et des organes internes, une lympho-histiocytose hémophagocytaire avec phases accélérées et variable et des anomalies neurologiques en l'absence de maladie neurologique primaire.

Elle est causée par une mutation dans le Gène Rab27a (RAB27A) situé sur le chromosome 15q21, moins de 1,6 cm du gène MYO5A.

RAB27A est une guanosine triphosphatase qui joue un rôle essentiel dans le transport périphérique des mélanosomes vers les cellules voisines comme les kératinocytes et l'exocytose des granules dans les lymphocytes T cytotoxiques. Une mutation du gène RAB27A entraîne un albinisme partiel de la peau et des cheveux, et des lymphocytes T non contrôlés et l'hyperactivation des macrophages, entraînant le syndrome hémophagocytaire. Le syndrome hémophagocytaire se caractérise par une infiltration des ganglions lymphatiques et d'autres organes (dont le cerveau) par lymphocytes T activés, principalement les T CD8, et par des macrophages activés qui phagocytent les cellules sanguines.

Le GS de type 2 se distingue, en effet, par le déficit immunitaire et en corollaire par des infections à répétition indiquant des fois des hospitalisations récurrentes. L'évolution est péjorative constituant la phase dite « d'accélération », qui se manifeste par un syndrome d'activation de macrophages rapidement fatal [8]. Les patients atteints de GS de type 2 peuvent présenter des symptômes neurologiques secondaires à une infiltration du système nerveux central par des cellules hématopoïétiques activées.

3- SYNDROME DE GRISCELLI DE TYPE 3

Le SG de type 3 est une forme exclusivement cutanée. Il est provoqué par une mutation du gène MLPH (sur le chromosome 2q37.3), qui code la mélanophiline [14,15]. Un phénotype identique à celui du SG type 3 a été rapporté lié aussi

probablement à une délétion de l'exon F du gène MYO5A [16]. La mélanophiline fait partie, avec la myosine 5a et la protéine Rab, d'un complexe jouant le rôle de transport vésiculaire intracellulaire. Ces trois molécules agissent différemment et de façon complémentaire régulant la sécrétion des granules cytotoxiques, le transport des organelles dans les mélanocytes et les cellules neuronales, et le transport des mélanosomes dans les mélanocytes [17].

En raison de la non agressivité clinique définie par ce caractère isolé, le diagnostic de cette forme est souvent retardé. En corollaire, sur le plan statistique, la prévalence se voit sous-estimée. Autre constat soulevé est la capacité de la peau à acquérir une faible pigmentation sous l'influence des ultraviolets et ceci malgré l'anomalie du transport intramélanocytaire des mélanosomes.

Syndrome de Griscelli (GS)	Hypopigmentation	Défaut neur ologique primitif	Syndr ome hémophagocytaire	Défaut moléculaire
GS 1	+	+	-	Myo5a
GS 2	+	-	+	Rab27a
GS 3	+	-	-	Melanophiline (Mlph)

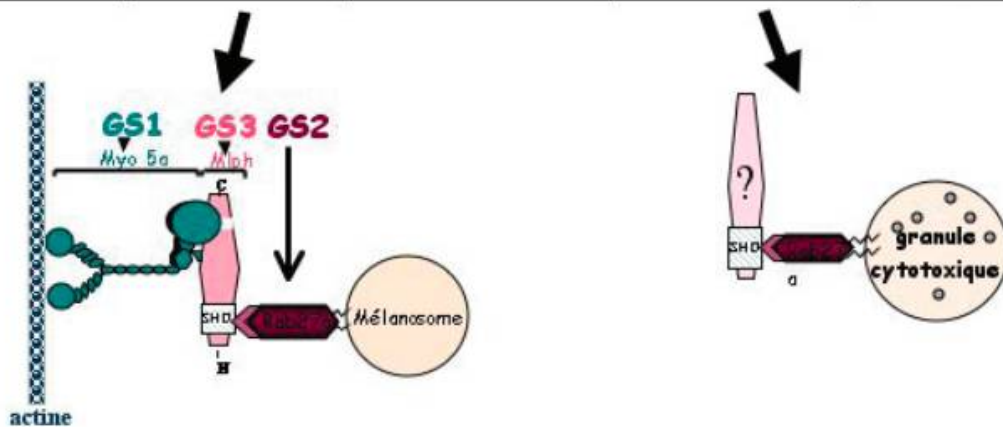


Figure 6: mécanismes moléculaires associés aux trois formes du syndrome de Griscelli (GS). Les mécanismes physiopathologiques incriminés des défauts pigmentaires dont souffrent les patients atteints du syndrome de Griscelli incluent les mutations des gènes codants pour les protéines Myo5a, Rab27a ou la Mélanophiline. La formation d'un complexe hétéotrimerique permet le transport des melanosomes le long des fibres d'actine. Divers effecteurs associés à Rab27a et Myo5a dont plusieurs sont à ce jour non élucidés jouent un rôle dans le transport des organelles au niveau des melanocytes, des cellules T cytotoxiques et des neurones.

IV. DIAGNOSTIC

Parmi les outils de diagnostic, le microscope optique permet la visualisation d'importants agrégats de pigment dans la gaine pilaire [3] (*figure 7*). Le pathologiste va définir les mélanocytes cutanés qui se caractérisent par la présence de nombreux mélanosomes de forme irrégulière avec un blocage incomplet du transfert vers les kératinocytes environnants [3]. Le syndrome de Chediak-Higashi se distingue cliniquement du SG par l'association d'un albinisme partiel et d'un déficit immunitaire, le diagnostic de ce syndrome est confirmé par la présence de granules intracytoplasmiques géantes dans les cellules polymorphonucléaires et de granulations azurophiles à l'intérieur des lymphocytes.

Ce syndrome constitue donc le principal diagnostic différentiel du SG [7], auxquels se rajoutent le syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2 (mutations du gène AP3B1) et le déficit en p14 (mutations du gène MAPBPIP) qui incluent également un albinisme partiel et un déficit immunitaire [7].



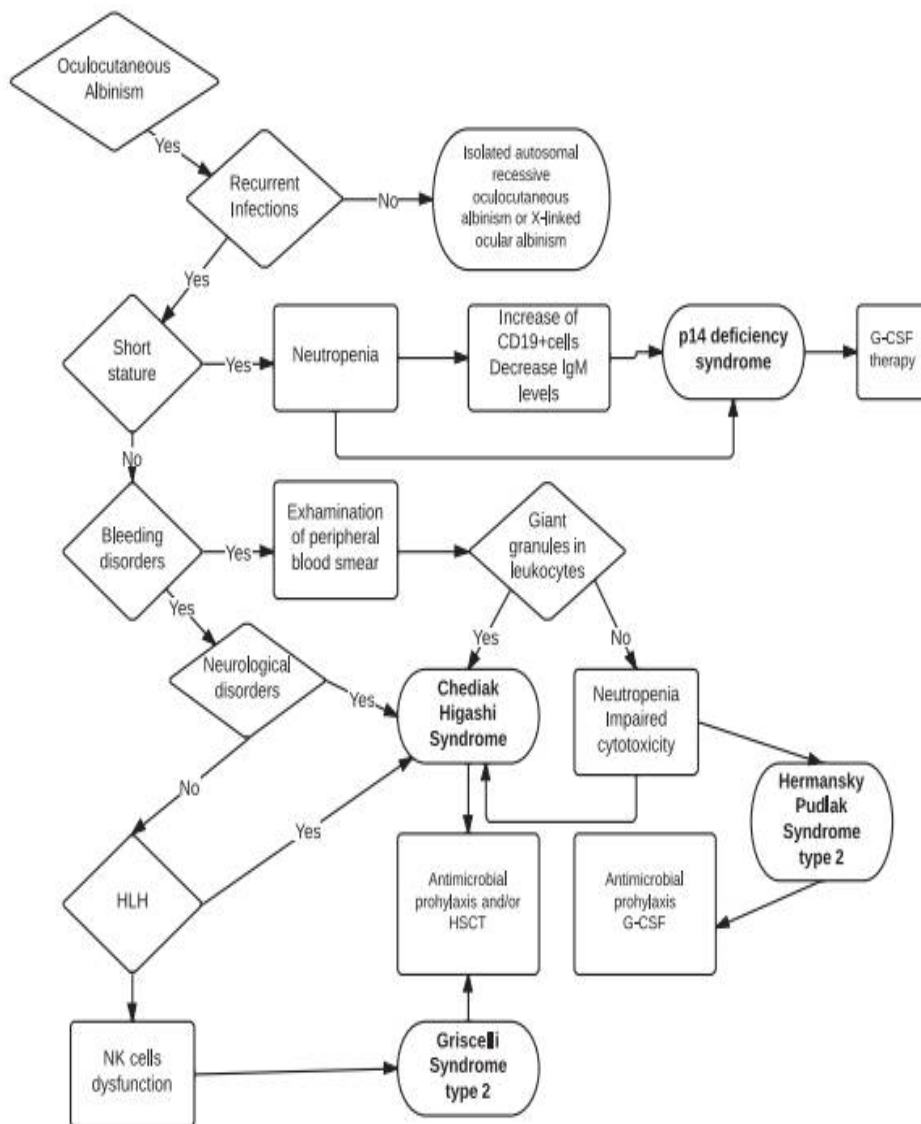
Figure 7: identification au microscope optique d'un cheveu avec un aspect caractéristique de Mottes irrégulières de pigments massées au centre du cheveu.

Autres éléments diagnostiques, l'absence de granules cytoplasmiques dans les leucocytes objectivée au décours des frottis sanguins. Une exploration neurologique incluant un électroencéphalogramme peuvent être nécessaire pour élucider et étiqueter les symptômes neurologiques. Des biopsies hépatiques et ou des biopsies ostéo-médullaires peuvent être effectuées pour étayer le diagnostic.

Par ailleurs, dans des centres spécialisés, un diagnostic anténatal peut être effectué pour les types 1 et 2. Il s'agit d'un prélèvement de villosités chorales avec étude génétique. Ce type de diagnostic est généralement réservé en cas de forte suspicion basée sur les antécédents familiaux en vigueur.

Dans notre cas, le diagnostic de GS type 2 a été posé devant un ensemble d'arguments cliniques et paraclinique : la consanguinité familiale, l'antécédent d'infections à répétition nécessitant des hospitalisations, l'absence de symptômes

neurologique précoces, cliniquement par l'albinisme défini par l'hypopigmentation oculo-cutanée, le reflet argenté des cheveux, biologiquement par l'évolution vers un syndrome d'hémophagocytose fatal consécutive à un sepsis à point de départ pulmonaire et l'identification à l'examen microscopique des mottes irrégulières au niveau des cheveux. L'absence des granules géantes dans les cellules nucléées ont exclu le syndrome de Chediak Higashi.



Approche diagnostique devant un albinisme oculo-cutané

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Concernant le pronostic et les moyens de traitement, chez les patients atteints de GS de type 1, il n'y a pas de guérison définitive, et l'issue est réservée car elle dépend de la sévérité des manifestations neurologiques. Les patients doivent recevoir des soins de soutien pour les symptômes neurologiques primaires tels que l'hypotonie et le retard de développement, et les crises doivent être contrôlées de manière adéquate lorsqu'elles sont présentes.

Le GS de type 2 est de pronostic grave, la chimiothérapie (VP16) ou plus récemment le sérum antilymphocytaire et la ciclosporine peuvent être utilisés pour retarder l'hyperactivation des lymphocytes et des macrophages, et réduire les symptômes attribuables à l'infiltration des organes. La chimiothérapie intrathécale à base des anti métabolites comme le méthotrexate pourrait être efficace en cas d'invasion cérébrale.

A ce jour, l'allogreffe de moelle osseuse demeure le seul traitement permettant une rémission complète et prolongée [8,9].

La médiane de survie des patients atteint du syndrome de Griscelli de type 1 et 2 ne dépassent pas généralement les 4 ans sans traitement rendant le pronostic assez péjoratif. En contrepartie la maladie est indolente et plus viable pour le patient atteint d'un SG de type 3 car il s'agit d'une atteinte purement cutanée [18].

Un conseil génétique doit être proposé aux familles ayant des enfants atteints. Le diagnostic prénatal du SG peut être réalisé par un examen au microscope optique des cheveux provenant d'échantillons de biopsie du cuir chevelu fœtal et également par des études génétiques moléculaires de l'ADN fœtal, si la mutation est connue [10].



Conclusion



Le syndrome de Griscelli est une maladie qui est évoquée devant tout aspect d'albinisme avec cheveux gris argentés, et surtout chez des patients d'origine arabe ou turque. Le diagnostic positif est confirmé par l'analyse microscopique des cheveux. L'examen clinique et l'étude génétique permettent de différencier les différents types de SG, dont chacun fera l'objet d'une prise en charge thérapeutique indépendante. Le caractère familial de cette maladie exige une consultation génétique.

Le GS de type 2 est une maladie génétique rare de mauvais pronostic, qui doit être diagnostiquée précocement pour permettre une meilleure prise en charge. Le seul traitement curatif est la greffe de moelle osseuse.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome de Griscelli type 2 : À propos d'un cas clinique

Auteur : Nahi Chaimae

Mots-clés : Syndrome de Griscelli, génétique, déficit immunitaire, syndrome d'activation des macrophage

Introduction : Le syndrome de Griscelli (SG) est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par un albinisme partiel qui peut être associé à un retard psychomoteur sévère d'apparition précoce, et à un statut immunitaire normal (type 1), ou associé à un déficit immunitaire (type 2). Le SG de type 2 résulte de mutations du gène RAB27A, entraînant un déficit immunitaire. Le SG de type 2 a un pronostic grave en raison d'un syndrome d'activation macrophagique rapidement fatal. **Cas clinique** : Un nourrisson de 3 issu d'un mariage consanguin avec des antécédents de cheveux gris argentés chez deux oncles, a été admis dans notre service pour prise en charge d'une fièvre prolongée et d'un syndrome anémique avec à l'examen des cheveux sourcils et les cils étaient gris argentés avec un éclat métallique. Le bilan sanguin standard objectivé une pancytopenie avec signes biologiques de SAM. Le sous-typage lymphocytaire a montré un déficit immunitaire combiné sévère. L'examen histologique des cheveux a montré des mélanocytes basaux agrandis et hyperpigmentés avec une pigmentation clairsemée des kératinocytes adjacents en faveur d'un syndrome de Griscelli. L'évolution a été marquée par une aggravation clinique, une détresse respiratoire. Sur le plan biologique, un syndrome d'activation des macrophages a été retenu devant une hyperferritinémie, une hypertriglycémie et une cytolysé hépatique. Le patient a reçu une antibiothérapie à large spectre, un antiviral et un antifongique, des bolus de corticoïdes 3 jours de suite et une perfusion d'immunoglobulines. Malheureusement, le patient est décédé d'un choc septique. **Conclusion** : Le SG de type 2 est une maladie génétique rare de mauvais pronostic, qui doit être diagnostiquée précocement pour permettre une meilleure prise en charge. Le seul traitement curatif est la greffe de moelle osseuse.

ABSTRACT

Title: Clinical and biological characteristics of Griscelli syndrome type 2: About a clinical case

Author: Nahi Chaimae

Key words: Griscelli syndrome, genetic, immune deficiency, macrophage activation syndrome

Introduction:

Griscelli syndrome (GS) is a rare autosomal recessive genetic disorder characterised by partial albinism which may be associated with severe psychomotor retardation of early onset, and normal immune status (type 1), or associated with an immune deficiency (type 2). Type 2 ILI is the result of mutations in the type 2 results from mutations in the RAB27A gene, leading to an immune deficiency. The Type 2 GAS has a severe prognosis due to a rapidly fatal macrophage activation syndrome.

Clinical case:

A 3-year-old infant from a consanguineous marriage with a history of consanguineous marriage with a history of silvery grey hair in two uncles, was admitted to our department for management of prolonged fever and anemic syndrome with hair examination eyebrows and eyelashes were silver-grey with a metallic sheen. The standard blood work-up showed pancytopenia with biological signs of MAS. The lymphocyte subtyping showed a severe combined immunodeficiency. Histological examination of the hair showed enlarged and hyperpigmented basal melanocytes with sparse keratinous

sparse pigmentation of adjacent keratinocytes in favor of a Griscelli syndrome.

The course was marked by clinical worsening, respiratory distress. Biologically, a macrophage activation syndrome was identified in the presence of hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and hepatic cytolysis. The patient received broad-spectrum antibiotic therapy, an antiviral and an antifungal agent, bolus antifungal agents, corticosteroid boluses on 3 consecutive days and an immunoglobulin. Unfortunately, the patient died of septic shock.

Conclusion:

Type 2 GBS is a rare genetic disease with a poor prognosis, which must be diagnosed early to allow better management. The only curative treatment is bone marrow transplantation.

ملخص

العنوان: الخصائص السريرية والبيولوجية متلازمة جريسيلي من النوع 2: حول حالة سريرية

من طرف: ناهي شيماء

الكلمات الرئيسية: متلازمة جريسيلي ، علم الوراثة ، نقص المناعة ، متلازمة تنشيط البلاعم

مقدمة:

متلازمة جريسيلي هي مرض وراثي ذو صفة جسدية نادرة متنحية ، تتميز بمهق جزئي الذي يمكن أن يرتبط بتخلف حركي نفسي شديد ذو ظهور مبكر ، و حالة جهاز مناعي طبيعي (النوع 1) ، أو مرتبط بنقص المناعة (النوع 2). متلازمة جريسيلي النوع 2 تنتج عن طفرات في جين RAB27A ، مما يؤدي إلى نقص المناعة. متلازمة جريسيلي النوع 2 لديها تشخيص خطير بسبب متلازمة التنشيط الضامة القاتلة بسرعة.

الحالة السريرية:

رضيع عمره 3 سنوات من أزواج الأقارب مع تاريخ من الشعر الرمادي الفضي عند إثنين من الأعمام ، دخل إلى قسمنا من أجل علاج الحصى الطويلة و متلازمة فقر الدم مع وجود لون شعر الحاجبين والرموش رمادي فضي مع لمعان معدني عند الفحص. اختبار الدم نظامي أبان عن قلة الكريات الشاملة مع العلامات المختبرية لمتلازمة تنشيط البلاعم. أظهر التصنيف الفرعي للخلايا الليمفاوية نقص المناعة المشترك الشديد. أظهر الفحص النسيجي للشعر وجود خلايا صباغية قاعدية متضخمة ومفرطة التصبغ مع تصبغ متناثر للخلايا الكيراتينية المجاورة مما يشير إلى متلازمة جريسيلي. تميز التطور بتدهور سريري وضيق في التنفس. بيولوجيا ، تم تشخيص متلازمة تنشيط البلاعم أمام فرط فريتين الدم ، ارتفاع شحوم الدم والانحلال الخلوي الكبدي. تلقى المريض علاجاً واسع النطاق بالمضادات الحيوية ومضاداً للفيروسات ومضاداً للفطريات وجرعات من الكورتيكوستيرويدات 3 أيام متتالية وحقن الغلوبولين المناعي. لسوء الحظ ، مات المريض من صدمة إنتانية

استنتاج:

متلازمة جريسيلي للسماح بإدارة أفضل. العلاج العلاجي الوحيد هو من النوع 2 هو مرض وراثي نادر ذو تشخيص سيئ ، ويجب تشخيصه مبكراً

زرع نخاع العظم

:



Références



- [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; 65:691—702.
- [2] Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol* 2009;18:741—9.
- [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: 886-95.
- [4] Manglani M, Adhvaryu K, Seth B. Griscelli syndrome - a case report. *Indian Pediatr* 2004; 41: 734-7.
- [5] Cagdas, D, Ozgür TT, Asal GT, Tezcan I, Metin A, Lambert N, ~ 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 : 1527-31.
- [6] Meeths M, Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Wood SM, Ramme K, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 54 : 563-72.
- [7] Rezaei N, Moazzami K, Aghamohammadi A, Klein C. Neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Int Rev Immunol* 2009 ; 28 : 335-66

- [8] Pachlopnik-Schmid J, Moshous D, Boddaert N, Neven B, Dal Cortivo L, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Griscelli syndrome type2:a single-center report on 10 patients. *Blood* 2009 ; 114 : 211-8.
- [9] Aricò M, Zecca M, Santoro N, Caselli D, Maccario R, Danesino C, et al. Successful treatment of Griscelli syndrome with unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 995-8.
- [10] Durandy A, Breton-Gorius J, Guy-Grand D, Dumez C, Griscelli C. Prenatal diagnosis of syndromes associating albinism and immune deficiencies (Chediak-Higashi syndrome and variant). *Prenat Diagn* 1993; 13: 13-20
- [11] Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K: Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2:43.
- [12] Martino Ruggieri, Ignacio Pascual Castroviejo, Concezio Di Rocco, *Neurocutaneous Disorders: Phakomatoses & Hamartoneoplastic Syndromes*, Springer Wien NewYork (ISBN 978-3211213964). p. 418-426.
- [13] A Nehme et al., Primary hemophagocytic syndrome, *Rev Med Genet Hum*, 1:34-44. 2010
- [14] Ménasché G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003;112:450—6.

- [15] Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000;25:173—6.
- [16] Yılmaz M, Çağdas D, Grandin V, Altıntaş DU, Tezcan İ, de Saint-Basile G, et al. Griscelli syndrome type 3-like phenotype with MYO-5A exon-F deletion. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:817—9.
- [17] De Saint-Basile-Chazelas G. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OCExp.php?Lng=FR&Expert=381>.
- [18] [18.http://www.jpap.org.pk/April%20June%202007/11.%20Case%20report%20Griscelli%E2%80%99s%20syndrome.pdf](http://www.jpap.org.pk/April%20June%202007/11.%20Case%20report%20Griscelli%E2%80%99s%20syndrome.pdf)