



“Síndrome de Griscelli Tipo 2. Reporte de caso”.



Dr. Barroso Santos Joel*, Dra. Angelina Ingrid Robledo Martínez.

Medico alergólogo e inmunólogo pediatra, Alta especialidad en inmunodeficiencias primarias. Adscrito al servicio de Inmunología y alergología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo// Medico Residente de alergia e inmunología clínica pediátrica.

Introducción

Es una entidad rara, autosómico recesivo, descrito por primera vez en 1978 por Griscelli. Se caracteriza por albinismo parcial, respuesta no controlada de Linfocitos T que predisponen a episodios de linfohistiocitosis hemofagocítica, así como pancitopenia, disrupción de la respuesta NK, manifestaciones neurológicas y esplenomegalia, secundaria a la mutación de RAB27A que forma parte de la familia de GTPasas, encargada del transporte intracelular vesicular, expresado fuertemente en los melanocitos y múltiples variedades de células.

Presentación Clínica.

Masculino de 3 meses, carga paterna para trombocitopenia autoinmune, rama materna; tío finado por “síndrome de Angelman”.

Inicia en abril con fiebre intermitente, de inicio súbito que se atenuaba con el uso de antipiréticos, acompañado de rinorrea hialina, tos productiva, disneizante, así como crisis epiléptica, recibiendo tratamiento ambulatorio con antipiréticos y antibioticoterapia, sin mejoría.

Signos vitales de ingreso (16.05.22); FR 60rpm, Temp 38.5, Saturación 75%, FC 180 lpm Exploración

Física: Palidez de tegumentos, cabello plateado, fontanela normotensa, pulsátil, campos pulmonares ventilados, hepatoesplenomegalia, petequias en codo derecho e hipotonía.

Hemato- Oncológico

- A su ingreso con pancitopenia (trombocitopenia, anemia y linfopenia), se transfunden (radiada); concentrado plaquetario, eritrocitario y crioprecipitado.
- 22.05 Presenta Síndrome Hemofagocítico (ferritina 494.7mgdl, fiebre > 38.5, esplenomegalia, bicitopenia, hipetrigliceridemia), fiebre y AMO (24.05) con celularidad disminuida + histiocito con partículas fagocitadas en su citoplasma y restos nucleares.
- 23.05 Se reporta biopsia de cabello con tallos pilosos con cúmulos grandes de melanina dispuestos de manera desordenada en la corteza y medula.
- 08.06 se inicia manejo con etopósido.

Inmunológico

- 22.05 Inicia gammaglobulina 2grkgdo
- 25.05 Inicia ciclosporina
- 04.06 Se administra 2a dosis de gammaglobulina a 2 grkgdo.
- Se inicia envío a tercer nivel para protocolo para trasplante de medula ósea.

Respiratorio- Infectológico

- Requirió oxígeno suplementario por desaturaciones. Rx de tórax con infiltrado parahiliar. 16.05 inicia tratamiento antibiótico por datos sugestivos de neumonía, sin embargo por fiebre persistente (1mes de evolución) y hemocultivo positivo se escala antibiótico a meropenem (21) y amikacina (15), se inicia tratamiento profiláctico con TMP/SMX e itraconazol por persistencia de fiebre. Se realiza protocolo para HLH.

Neurológico

- 17.05. Presenta crisis convulsivas tónico clónicas, se da manejo con DFH. Se realiza EEG y TAC simple de cráneo con atrofia cortico subcortical leve.
- 20.05 se realiza cambio a levetiracetam 40mgkgdia

Laboratorios.

16.06.22. BHC Hb 9.7, Hto 31.7%, plaquetas 26,000, leucocitos 2240, neutrófilos 349, linfocitos 1364.

17.05.22 PFHS: BT 1.51, BD 0.58, BI 0.93, AST 100, ALT 46.

Hemocultivo positivo a *Escherichia coli*.

19.05. BHC Hb 9.6 Hto 31 PlaQ 13000 Leu 2590 Neu 194 Linfocitos 1645.

20.05 COL 81 TG 234 HDL 15 LDL 30 IgA 65.2 mg/dl, IgE 68 UI/ml, IgG 915 mg/dl, IgM 82.6 mg/dl Ferritina 494.7 ng/ml.

23.05.22: BIOPSIA DE CABELLO: Se observan tallos pilosos con cúmulos grandes de melanina dispuestos de manera desordenada en la corteza y médula.

26.05.22: AMO se observo en todo el extendido un histiocito con partículas fagocitadas en su citoplasma y restos nucleares. Idx: Médula ósea con hemofagocitosis.

07.06 BHC Hb 7.8, Hto 22.3, plaq 82, 000, leucocitos 160, NT 115, Linfocitos 1302.



Imagen 1. Cabello plateado.

Discusión de caso.

Es una enfermedad poco frecuente con afectación multiorgánica, con alta predisposición a presentar síndrome hemofagocítico y por ende alto riesgo de mortalidad, que requiere manejo hospitalario. Siendo necesario en pacientes pediátricos (lactantes, preescolares) con historia de fiebre persistente, uso de múltiples esquemas antibióticos, exploración física, estudios de laboratorio anormales así como gravedad en la hospitalización, el inicio de protocolo de estudio para errores innatos de la inmunidad. Habitualmente la presentación del Síndrome de Griscelli se da como casos fulminantes a los 17 meses. Por lo que el diagnostico temprano y tratamiento adecuado en una unidad hospitalaria, nos permitirá la protocolización para trasplante de células hematopoyéticas y mejorar de esta manera su esperanza de vida.

RESULT: POTENTIALLY POSITIVE			
One Pathogenic variant and one Variant of Uncertain Significance identified in RAB27A. RAB27A is associated with autosomal recessive Griscelli syndrome.			
Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.			
GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
RAB27A	c.335del (p.Asn112Thrfs*3)	heterozygous	PATHOGENIC
RAB27A	c.229G>A (p.Cn77Arg)	heterozygous	Uncertain Significance
ACD	c.140G>A (p.Arg46Cln)	heterozygous	Uncertain Significance
CCDC65	c.293T>C (p.Val98Ala)	heterozygous	Uncertain Significance
DCKE	c.601G>C (p.Asp201His)	heterozygous	Uncertain Significance
DNAH5	c.372G>A (p.Ser199Asn)	heterozygous	Uncertain Significance
NAF1	c.784A>G (p.Ile262Val)	heterozygous	Uncertain Significance
NLRP3	c.410G>A (p.Arg137His)	heterozygous	Uncertain Significance
TIN2	c.1048A>G (p.Thr350Ala)	heterozygous	Uncertain Significance

About this test
This diagnostic test evaluates 574 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Imagen 2. Secuenciación genética.

Conclusión

Los errores innatos de la inmunidad engloban múltiples enfermedades, asociado a alteraciones genéticas que influyen en el sistema inmunológico del individuo, habitualmente con mal pronóstico. El diagnóstico, la protocolización y tratamiento oportuno abre la posibilidad de mejorar la

Bibliografía.

1. Ohishi, Y., Ammann, S., Ziaee, V., Strege, K., Groß, M., Amos, C. V., Shahrooei, M., Ashournia, P., Razaghian, A., Griffiths, G. M., Ehl, S., Fukuda, M., & Parvaneh, N.. Griscelli Syndrome Type 2 Sine Albinism: Unraveling Differential RAB27A Effector Engagement. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11.
2. Castaño-Jaramillo, L. M., Lugo-Reyes, S. O., Cruz Muñoz, M. E., Scheffler-Mendoza, S. C., Duran McKinster, C., Yamazaki-Nakashimada, M. A., Espinosa-Padilla, S. E., & Saez-de-Ocariz Gutierrez, M. del M. (2021). Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. In *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 93(6).
3. Messinger, Y. H., Pozos, T. C., Griffiths, A. G., Mize, W. A., Olson, D. R., & Smith, A. R. (2021). Delayed diagnosis of Griscelli syndrome type 2 with compound