

# Chediak-Higashi Sendromu

## Chediak-Higashi Syndrome

Zuhal Karalı\*, S.Şebnem Kılıç\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, \*Asistan Dr.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, \*\*Prof. Dr.

### ÖZET

Chediak-Higashi sendromu (CHS) otozomal resesif geçen, birçok sistemi etkileyen nadir görülen bir hastalıktır. CHS1 geninde mutasyonlar saptanmıştır. Klinik olarak ciltte ve saçta hipopigmentasyon, uzamış kanama zamanı, immun yetmezlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, nörolojik anormalliklerle karakterizedir. Periferik lökositlerde ve diğer hücrelerde dev granüller görülür. Kök hücre transplantasyonu bazılarında başarılı olmuştur. Hastalar genellikle piyojenik enfeksiyon, kanama, ve hızlanmış fazın komplikasyonlarına bağlı kaybedilir. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 99-104*)

**Anahtar kelimeler:** Chediak-Higashi sendromu, hipopigmentasyon, immun yetmezlik

### SUMMARY

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare autosomal recessive disorder that affects multiple systems of the body. Mutations have been found in the CHS1 gene. This disorder characterized by hypopigmentation of the skin and hair; prolonged bleeding time; immunodeficiency; recurrent infections; neurologic abnormalities. Abnormally large granules are seen in peripheral leukocytes and many other cell types.

Stem cell transplantation has been found successful in some patients. Patients die usually from pyogenic infection, hemorrhage or complications of the accelerated phase. (*Journal of Current Pediatrics 2007; 5: 99-104*)

**Key words:** Chediak-Higashi syndrome, hypopigmentation, immunodeficiency

Chediak-Higashi sendromu otozomal resesif kalıtım gösteren ciltte ve saçta hipopigmentasyon veya albinizm, ağır immun yetersizlik, hafif kanama diyatezi, nörolojik anormallikler, lenfomaya benzer sendromla erken ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. Periferik lökositler ve diğer hücrelerde anormal dev granüller ile karakterizedir. İlk olarak 1943 yılında Beguez-Cesar tarafından rapor edilmiştir (1). Steinbrinck 1948'de rapor etmiş, Chediak 1952 yılında, Higashi 1954 yılında hastalığa adını koymuştur (2). İnsidansı hastaneye başvuran hastaların 3/15000'dir (3). Hastalığa tüm toplumlarda oldukça az olarak rastlanır. Venezüella adalarında daha sık olduğu bildirilmiştir (4).

İnsan ve farelerdeki Chediak-Higashi Sendromuna, CHS1 adlı gen mutasyonunun neden olduğu saptanmıştır (5-7). CHS1 geni fonksiyonu bilinmeyen bir proteini kodlar (8).

### Klinik ve Patolojik Görünüm

Dermatolojik bulgular olarak ciltte ve saçta hipopigmentasyon ve okülokütanöz albinizm görülür. Göz bulguları iriste pigmentasyon azalması, fotofobi, görme azlığı, nistagmus, strabismus ve maküler hipoplazi şeklinde görülebilir (9,10). İmmünolojik olarak nötropeni ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin fonksiyon yetersizliği sonucu özellikle stafilokok ve streptokoklara bağlı sık piyojenik enfeksiyonlar görülür. Rutin çocukluk aşılarını iyi tolere ederler. Hematolojik bulgu olarak orta dereceli kanama diyatezi ve kolay çürük oluşumu izlenir (11,12). Nörolojik bulgular konvülsiyon, mental gerilik, kranial sinir paralizi, progressif periferik nöropati, alt ekstremitede daha belirgin kas güçsüzlüğü, hantallık, düşük ayak, duruş anormallikleri, derin tendon refleksi (DTR) azalması şeklinde görülebilir (13-15) Hız-

lanmış faz olguların % 85'inde meydana gelir. Bu klinik tablo lenfoproliferatif sendroma benzer. Her iki tabloda da lenfohistiyositik infiltrasyon, ateş, sarılık, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni ve kanama oluşur. Jinjivit ve bukkal mukozada psödomembran oluşabilir (16-19). Ayrıca hızlanmış faz familial eritrofagositik lenfohistiyositoz, hemofagositik sendrom ile karışabilir (20). Hastaların büyük çoğunluğu (% 90) hayatın ilk 10 yılında piyoenik enfeksiyon, kanama, hızlanan fazda komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir. % 10'luk kısmı ise ergenliğe kadar önemli hastalık geçirmez. Ancak progressif ağır nörolojik komplikasyonlar nedeniyle başkalarına bağımlı hale geçer (14,15).

Patolojik dev organeller oluşur (lizozom, melanozom). Bunlar genellikle granüle olan hücrelerde görülür (21,22). Lizozomlar ve melanozomlar intrasellüler ortak yoldan orijin alırlar (23). CHS1 gen ürünleri melanozomlar, lizozomlar ve intrasellüler organellerin normal fonksiyonu için gereklidir. Hermanski Pudlak sendromu ile bu açıdan benzerdir (21).

İlk tanı konulan 67 olgunun ortalama yaşı 5,6 yıl (En küçüğü 4 haftalık; en büyüğü 39 yaşında olup, bunlarda ciltte ve saçta hipopigmentasyon ve aile öyküsü pozitifdir). Klinik heterojeniteye etken olarak genetik heterojenite neden gösterilmiştir (24,25).

### Laboratuvar Bulguları

Klasik laboratuvar bulguları hematolojik olarak periferik kan lökositlerinde dev azurofilik- PAS pozitif granüler inklüzyon cisimcikleri görülür (Resim 1 ve 2) (26,27). Kemik iliğinde bakılan tüm granüler hücrelerde vakuolizasyon ve dev sitoplazmik inklüzyonlar saptanır (Resim 3)(28). Trombositler ve eritrositler genellikle normaldir. Migrasyon ve kemotaksis bozukluğu dev granüllerin mekanik olarak oluşturduğu engellemedir. Dev granüller periferik kan ve kemik iliğindeki lökosit serilerinde irregüler şekilde mavi, hafif gri, PAS (+) olarak görülür (29-31). Genişlemiş sitoplazmik granüller granülosit, lenfosit, monosit, eritroid prekürsörler, histiyosit, mast hücreleri, trombositler, melanositler, schwann hücreleri, nöronlar, renal tübüler epitel hücreleri ve fibroblastlarda görülür (16,32,33).

İmmünolojik bulgular olarak nötrofil ile monosit migrasyon ve kemotaksisinde gecikme görülür. Bunun sebebi dev granüllere bağlı mekanik etkiye bağlıdır. Normal lökosit fagositozu vardır ancak gecikmiş intrasellüler öldürme mevcuttur. NK hücreleri normal sayıda ve yapıda olmasına rağmen fonksiyonlarını kaybetmiştir. Antikor bağımlı hücresel sitotoksistide azalma vardır. Sitotoksitenin olmaması, dev granüllerde sitolitik protein depo-

lanmadığı için meydana gelir. B hücre fonksiyonu normal olduğu için rutin aşılama bu hastalar iyi tolere ederler. İmmünolojik anormallikler hastalar arasında değişiklik gösterir (34-37).

Deri bulguları olarak fibroblastlarda dev granüller, cilt ve saçta dev immatür melanozom görülür. Cilt histiyositleri, endotelial hücreler ve fibroblastlarda vakuolizasyon ve geniş kümeleşmiş melanin granülleri mevcuttur (10,21,22,38,39).

Oküler bulgular olarak görme potansiyelinde azalma ve retinada nöral krest orijinli dev melanositler görülür (40).

Nörolojik bulgu olarak kranial CT ve MR'da diffüz beyin ve spinal kord atrofi görülebilir. Sinir ileti hızında belirgin azalma mevcuttur. EMG'de değişiklikler, Schwann ve kas hücrelerinde dev granüller görülür (13,15,31,41).

### Moleküler Temel

CHS1 geninin belirlenmesinde önemli ipuçları beige mouse çalışmalarından elde edilmiştir. Gri farelerin uzun yıllar insan CHS'un mürine homologu olduğu düşünülmüştür (42). Bu hipotez insan CHS ve gri fare fibroblastlarının lizozomal yapısal defektlerini tamamlamak için füzyon oluşturamaması ile doğrulanır (43). Aynı zamanda gen haritalama çalışmaları ile gri fare ve iCHS genlerinin homolog olduğuna dair kanıtlar vardır. Beige geni 13. kromozomda yerleşmiştir (44,45). iCHS1 genide kromozom 1q42-q43 homolog segmentinde bulunmuştur (46,47).

### Fonksiyonel Görüşler

CHS cDNA'nın uzunluğu 13,5 kb'dir (6). Bu da yaklaşık 12 kb mRNA'ya (Bir çok dokuda northern blot analizi ile elde edilmiştir) denk gelir (7). Tahmin edilen iCHS polipeptidi 3801 aminoasit içerir (5). CHS polipeptidin uzunluğu başka bilinen bir proteine benzemez. CHS polipeptidi bir çok HEAT ve ARM bölgeleri içerir. HEAT ve ARM, tekrarlayıcı motif protein vezikül transportu ile ilgilidir (6). CHS proteininin C-terminal bölgesi 7 tane ardışık WD40 adı verilen motifler içerir. Bu motifler protein-protein ilişkilerini sağlar. HEAT ve ARM motiflere benzeyen heliks şeklinde bölgeler içeren, c-terminal ardışık WD40 motifleri içeren ve globüller alfa/beta domain içeren tek bilinen protein serin/treonin protein kinazdır, Vps15. Vps15, Vps mutantları arasında büyük bir sınıftır. Defektif vakuoler protein sınıflandırması ile ilişkilidir. Bu vakuoler proteinler 40'tan fazla komplemantasyon grubu içerir (48). Vps 15 membran ile ilişkili sinyal iletim kompleksinin bir parçasıdır. İntrasellüler protein alışverişini düzenler (49).

## Tanı

Ciltte ve saçta pigmentasyonu azalmış ve sık enfeksiyon geçirenlerde, histolojik olarak granüler hücrelerde dev azurofilik sitoplazmik inklüzyonlar saptananlarda CHS düşünülmelidir (Resim 4) (50). Nörolojik anormallik, hepatosplenomegali, kanamaya eğilim hızlanmış fazda olanlarda görülür. Esas tanı moleküler olarak hasta DNA'sında mutasyon saptanarak konulur. Ancak klinik olarak tipik CHS olduğu düşünülen ancak moleküler olarak farklı mutasyon olanlarda henüz tanımlanmamış mutasyonlar göz önüne alınmalıdır (47).

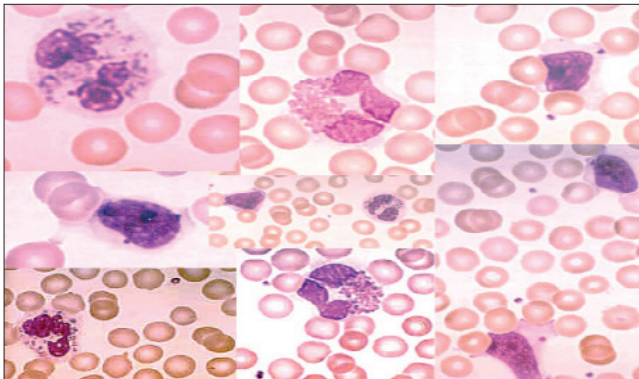
## Taşıyıcı ve Prenatal Tanı

Fetal kan örneklerinde genişlemiş lizozom ve granüller saptanır. Işık yada elektron mikroskopunda fetal saç şaftında dev melanozom saptanabilir. Amniyotik ve korionik villus hücre kültürlerinde lizozomların genişlediği belirtilmiştir. Ancak geçerli olan CHS1 geninin saptanmasıdır. Bu da kromozom 1q43'tür (51,52).

## Tedavi

Spesifik tedavisi yoktur. Enfeksiyonlar tedavi edilir. Kanama diyatezi düzeltilir. Hızlanmış fazın kontrol altına alınması gereklidir. Kemoterapi geçici yararlıdır. KHT (kök hücre transplantasyonu) ile kısmi veya tam iyilik durumu sağlanabilir (54,55). Kök hücre transplantasyonu sonucunda immünolojik defekt ve hızlanmış faz düzelir. Hipopigmentasyonda değişiklik olmaz. Nörolojik bulgulara gerileme saptanmamıştır (56,57).

Hızlanmış faz NK fonksiyonsuzluğu nedeni ile oluşur. Kök hücre transplantasyonu yapılanlarda düzelme oluşmuş ancak mekanizması çözülememiştir. Familial lenfositik sendromda hızlanmış faza benzer klinik görülmekte ve KHT ile bulguları düzelmektedir. Hastaların % 15'i 30 yaşın üzerine kadar az tedavi gerektiren birkaç enfeksiyon geçir-



Resim 1. Periferik kan lökositlerinde dev azurofilik-PAS pozitif granüler inklüzyon cisimcikleri (26)

miştir. Bu hastalarda CHS gen mutasyonu saptanmış ancak, amino asid salınımı sonuçlarında parsiyel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bunlar arasında homozigot gen mutasyonu olan ancak kliniğin açıklanamadığı bir olgu da mevcuttur. CHS de beklenen yaşam süresi, genellikle kötüdür. Hastaların % 90'ı ilk 10 yılında piyojenik enfeksiyon, kanama veya akut fazda kaybedilir. Yapılan bir başka çalışmada ortalama yaşam 3,1 yaş olarak saptanmıştır (6).

## Chediak-Higashi Sendromuna Benzer Sendromlar

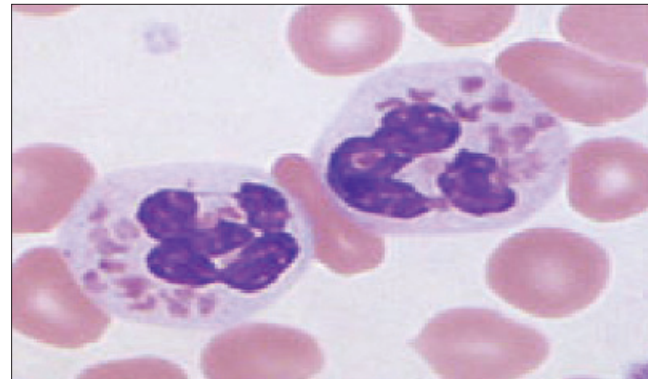
- Griscelli Sendromu
- PAID Sendromu
- Hermansky-Pudlak Sendromu

## Griscelli Sendromu

Griscelli tarafından 1978'de tanımlanmıştır. Ciltte ve saçta değişik miktarlarda hipopigmentasyon ve selüler hücre yetersizliği meydana gelir. Ayırıcı tanıda dev sitoplazmik granüller yoktur. Saçta büyük pigment kümeleleri mevcuttur (Resim 5) (58).

Melanozidlerde matür melanozom birikimi olur. Bu bozukluk genellikle çocuklukta farkedilir. Sık piyojenik enfeksiyonlar ve ateşli epizodlar görülür. Bunlarda gecikmiş kutanöz hipersensitivite eksikliğinden ve bozulmuş NK hücre fonksiyonundan kaynaklanır. Bazı hastalarda ek immünolojik bozukluklar görülür. Bunlar sendroma sekonder olarak olur. Bazı hastalarda CHS'e benzer şekilde hızlanmış bir faz görülür. Hastalara kök hücre transplantasyonu yapılmazsa kaybedilirler. Nörolojik olarak konvülsiyon, hipotoni, intrakranial basınç artışı, spastisite, serebellar bulgular gelişebilir. Ancak periferik nöropati yoktur. Griscelli sendromlu farelerde myozin V eksikliği olduğu belirlenmiş olup aynı zamanda atipik myozin buna yol açıyor olabilir.

Atipik myozin melanozomların ve diğer sitoplazmik organelerin transportunda rol oynar. Pastural ve ark. (46) genetik analiz gerçekleştirdiler. İnsan genomundaki 'Muri-



Resim 2. Periferik kan lökositlerinde dev granüler inklüzyon cisimcikleri (27)

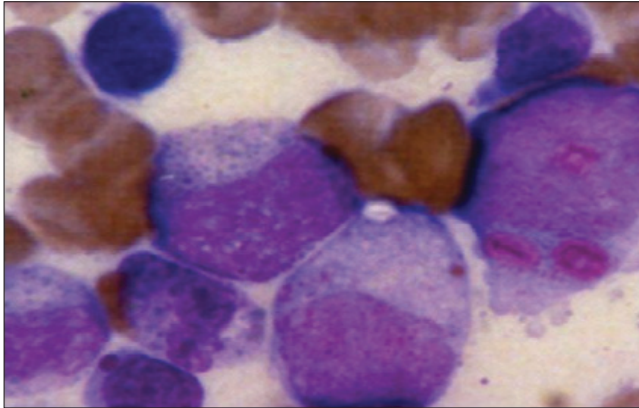
ne' dilute bölgesine homolog olduğu düşünülen bölgeleri incelediler. GS'u 15q21 kromozomunda belirlediler. Bu segment myozin Va' yı kodlayan gen bölgesi olarak bulundu. Bu bölgede akraba olmayan Türk hastalarda nonsense ve missense mutasyonlar saptandı. Böylece GS murine dilute'un insan homoloğu olduğu belirlendi (45,59,60).

### **Paid Sendromu (Parsiyel albinizm+immün yetersizlik)**

Harfi ve ark. (61) 1992 yılında 8 Suudi Arabistanlı çocukta PAİD sendromunu tanımladı. Bu yazarlar bu sendromun CHS'e ve GS'den farklı bir sendrom olduğunu düşündüler. Ancak yapılan son gen haritaları PAİD sendromunun 15q21 MYO5A bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklandığını göstermiştir. Griscelli sendromu ile allellik göstermektedir (61).

### **Hermanski-Pudlak Sendromu**

Okülokütanöz albinizm, kanama diyatezi, çeşitli organlarda seroid lipofüsin birikimi ile karakterizedir. Hastalarda değişik derecede saç, cilt ve gözde hipopigmentasyon vardır. Trombosit sayısı normal ancak trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama vardır. Seroid lipofüsin

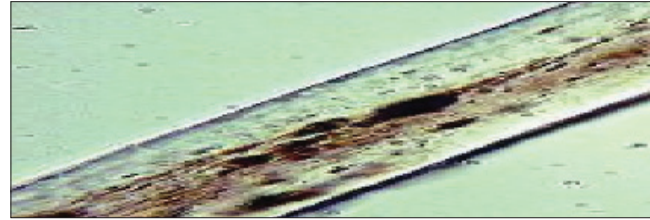


Resim 3. Kemik iliğinde granüler hücrelerde vakuolizasyon ve dev sitoplazmik inklüzyonlar (28)

akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, kolon, kemik iliği, kalp ve lenf nodunda birikir. Hastalarda 30- 40 yaşlarında pulmoner fibrosis meydana gelir. Porto Riko'lulara fazla olarak rastlanır. Dev granüller yoktur. Nörolojik tutulum yoktur. Gen kromozom 10q23 olarak 1995'te saptanmıştır. Bu gende veziküler alışverişte rol oynar (62).



Resim 4. Ciltte ve saçlarda görülen azalmış pigmentasyon (50)



Resim 5. Saç telinin ışık mikroskopisinde düzensiz pigment kümelenmesi (58)

Tablo1. Chediak-Higashi, Griscelli ve Hermanski-Pudlak sendromlarının bulgularının karşılaştırılması

	<b>Chediak-Higashi</b>	<b>Griscelli</b>	<b>Hermansky-Pudlak</b>
Hipopigmentasyon	Okülokütanöz albinizm	Okülokütanöz albinizm, Göz +/-	Okülokütanöz albinizm
Kanama diyatezi	Platelet fonksiyon yetersizliği	Normal	Platelet fonksiyon yokluğu
Trombositopeni	Hızlanmış fazda (+)	Hızlanmış Fazda (+)	Sadece HPS'2'de
Nötropeni	(+)	(+)	(-)
Nötrofil fonksiyonu	Bozuk	+/- Bozuk	Normal
NK hücre fonksiyonu	Bozuk	Bozuk	Normal
Geç hipersentivite	Normal	Bozuk	Normal
Hızlanmış faz	(+)	(+)	(-)
Nörolojik bulgular	(+)	(+)	(-)
Dev granüller	(+)	(-)	(-)

## Kaynaklar

1. Beguez-Cear AB. Neutropenia cronica maligna familiar con granulaciones atipicas de los leucocitos. Bol Soc Cubana Pediatr 1943; 15:900-22.
2. Sato A. Chediak and Highashi's disease: probable identity of " a new leukocytal anomaly (Chediak) "and" congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi)." Tohoku J Exp Med 1955; 61:201-10.
3. Moran TJ, Estevez JM. Chediak-Higashi disease. Morphologic studies of a patient and her family. Arch Pathol 1969; 88:329-39.
4. Ramirez- Duque P, Arends T, Merino F. Chediak-Higashi syndrome: description of a cluster in a Venezuelan- Andean isolated region. J Med 1982; 13:431-51.
5. Barbosa MDFS, Barrat FJ, Tchernev VT, Nguyen QA, Mishra VS, Colman SD , Pastural E, Dufourg- Lagelouse R, Fischer A, Holcombe RF, Wallace MR, Brandt SJ, De Saint Basile G, Kingsmore SF. Identification of mutations in two major mRNA isoform of Chediak-Higashi syndrome gene in human and Mouse. Hum Mol Genet 1997; 6:1091-8.
6. Nagle DL, Karim MA, Wolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, McGrail SH, Dussault BJ Jr, Perou CM, Boissy RE, Duyk GM, Spritz RA, Moore KJ. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. Nat Genet 1996; 14:307-11.
7. Perou CM, Moore KJ, Nagle DL, Misumi DJ, Wolf EA, McGrail SH, Holmgren L, Brody TH, Dussault BJ Jr, Monroe CA, Duyk GM, Pryor RJ, Li L, Justice MJ, Kaplan J. Identification of the murine beige gene by YAC complementation and positional cloning. Nat Genet 1996; 13:303-7.
8. Spritz RA. Genetic defects in Chediak-Higashi syndrome and the beige mouse. J Clin Immunol 1998; 18:96-104.
9. Pierini DO, Abulafia J. Manifestaciones cutaneas del sindrome de Chediak-Higashi. Arch Argent Derm 1958; 8:23-31.
10. Stegmaier OC, Schneider LA. Chediak-Higashi syndrome. Arch Dermatol 1965; 1:1-9.
11. Boxer GJ, Holmsen H, Robkin L, Bang NU, Boxer LA, Baehner RL. Abnormal platelet function in Chediak-Higashi syndrome. Br J Haematol 1977; 35:521-33.
12. Buchanan GR, Handin RI. Platelet function in the Chediak-Higashi syndrome. Blood 1997; 47:941-8.
13. Lockman LA, Kennedy WR, White J G. The Chediak-Higashi syndrome: electrophysiological and electron microscopic observations on the peripheral neuropathy. J Pediatr 1967; 70:942-51.
14. Misra VP, King RHM, Harding AE, Muddle JR, Thomas PK. Peripheral neuropathy in the Chediak-Higashi syndrome. Acta Neuropathol 1991; 81:354-8.
15. Uyama E, Hirano T, Ito K, Nakashima H, Sugimoto M, Naito M, Uchino M, Ando M. Adult Chediak-Higashi syndrome presenting as parkinsonism and dementia. Acta Neurol Scand 1994; 89:175-83.
16. Page AR, Berendes H, Warner J, Good RA. The Chediak-Higashi syndrome. Blood 1962; 20:330-43.
17. Dent PB, Fish LA, White JG, Good RA. Chediak-Higashi syndrome: observations on the nature of the associated malignancy. Lab Invest 1966; 15: 1634-42.
18. Argyle JC, Kjeldsberg CR, Marty J, Shigeoka AO, Hill HR. T-cell lymphoma and the Chediak-Higashi syndrome. Blood 1982; 60:672-6.
19. Rubin CM, Burke BA , McKenna RW, McClain KL, White JG, Nesbit ME Jr, Filipovich AH. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome: an expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 1985; 56:524-30.
20. Spritz RA. The Familial histiocytoses. Pediatr Pathol 1985; 3:43-57.
21. Windhorst DB, Zelickson AS, Good RA. Chediak-Higashi syndrome: hereditary gigantism of cytoplasmic organelles. Science 1966; 151:81-3.
22. Zelickson AS, Windhorst DB, White JG, Good RA. The Chediak-Higashi syndrome: formation of giant melanosomes and the basis of hypopigmentation. J Invest Dermatol 1967; 49: 575-81.
23. Orlow SJ. Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. J Invest Dermatol 1995; 105:3-7.
24. Ramirez- Duque P, Arends T, Merino F. Chediak-Higashi syndrome : description of a cluster in a Venezuelan- Andean isolated region. J Med 1982; 13:431-51
25. Leal I, Merino F, Soto H, Goihman Yahr M, De Salvo L, Amesty C, Brenata A. Chediak-Higashi syndrome in Venezuelan black child. J Am Acad Dermatol 1985; 13:337-42.
26. University of New Mexico Medical Laboratory (<http://hsc.unm.edu/som/pathology/medlab/nmexmed.shtml>)
27. Stanford school of medicine/ Hematopathology (<http://hematopathology.stanford.edu/people.html>)
28. Atlas De Hematologia (<http://www.iqb.es/hematologia/atlas/blancos/chediak.htm>)
29. Donohue WL, Bain HW. Chediak-Higashi syndrome:a lethal familial disease with anomalous inclusions in the leukocytes and constitutional stigmata: report of a case with necropsy. Pediatrics 1957; 20:416-30.
30. White JG. The Chediak-Higashi syndrome: a possible lysosomal disease. Blood 1966; 28:143-156.
31. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. Medicine 1972; 51:247-80.
32. Kritzler RA, Terner JY, Lindenbaum J, Magidson J, Williams R, Preisig R, Phillips GB. Chediak-Higashi syndrome: Cytologic and serum lipid observations in a case and family. Am J Med 1964; 36:583-94.
33. Windhorst DB, Zelickson AS, Good RA. A human pigmentary dilution based on a heritable subcellular structural defect the Chediak-Higashi syndrome. J Invest Dermatol 1968; 50:9-18.
34. Clark RA, Kimball HR. Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. J Clin Invest 1971; 50:2645-52.
35. Wolff SM, Dale DC, Clark RA, Root RK, Kimball HR. The Chediak-Higashi syndrome: studies of host defenses. Ann Intern Med 1972; 76:293-306.
36. Root RK, Rosenthal AS, Balestra DJ. Abnormal bactericidal, metabolic and lysosomal functions of Chediak-Higashi syndrome leukocytes. J Clin Invest 1972; 51:649-65.
37. Katz P, Zaytoun AM, Fauci AS. Deficiency of active natural killer cells in the Chediak-Higashi syndrome: localization of the defect using a single cell cytotoxicity assay. J Clin Invest 1982; 69:1231-8.

38. Zhao H, Boissy YL, Abdel-Malek Z, King RA, Nordlund JJ, Boissy RE. On the analysis of the pathophysiology of Chediak-Higashi syndrome. 1994; 71:25-34.
39. Deprez P, Laurent R, Griscelli C, Buriot D, Agache P. La maladie de Chediak-Higashi. A propos d'une nouvelle observation. *Ann Dermatol Venerol* 1978; 105:841-9.
40. Valenzuela R, Morningstar WA. The ocular pigmentary disturbance of human study and review of the literature. *Ann J Clin Path* 1981; 75:591-6.
41. Ballard R, Tien RD, Nohria V, Juel V. The Chediak-Higashi syndrome: CT and MR findings. *Pediatr Radiol* 1994; 24:266-7.
42. Windhorst DB, Padgett B. The Chediak-Higashi syndrome and the homologous trait in animals. *J Invest Dermatol* 1973; 60:529-37.
43. Perou CM, Kaplan J. Complementation analysis of Chediak-Higashi syndrome: the same gene may be responsible for the defect in all Patients and species. *Somat Cell Mol Genet* 1993; 19:459-68.
44. Holcombe RF, Stephenson DA, Zweidler A, Stewart RM, Chapman VM, Seidman JG. Linkage of loci associated with two pigment mutations on mouse chromosome 13. *Genet Res* 1991; 58:41-50.
45. Jenkins NA, Justice MJ, Gilbert DJ, Chu ML, Copeland NG. Nidogen/entactin (Nid) maps to the proximal end of mouse chromosome 13 linked to beige (bg) and identifies a new region of homology between mouse and human chromosomes. *Genomics* 1991; 9:401-3.
46. Barrat FJ, Auloge L, Pastural E, Lagelouse RD, Vimler E, Cant AJ, Weissenbach J, Le Paslier D, Fischer A, De Saint Basile G. Genetic and physical mapping of the Chediak-Higashi syndrome on chromosome 1q42-43. *Am J Hum Genet* 1996; 59:625-33.
47. Fukai K, Oh J, Karim MA, Moore KJ, Kandil HH, Oto H, Burger J, Spritz RA. Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved syntenic region that includes the mouse beige locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59:620-4.
48. Klionsky DJ, Emr SD. A new class of lysosomal/vacuolar protein sorting signals. *J Biol Chem* 1990; 265:5349-52.
49. Stack JH, Herman PK, Schu PV, Emr SD. A membrane-associated complex containing the Vps15 protein kinase and the VPS34 PI 3-kinase is essential for protein sorting to the yeast lysosome-like vacuole. *EMBO J* 1993; 12:2195-204.
50. Atlas De Dermatologia (<http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/griscelli.htm>)
51. Diukman R, Tanigawara S, Cowan MJ, Golbus MS. Prenatal diagnosis of Chediak-Higashi syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12:877-85.
52. 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.
53. Bejaoui M, Veber F, Girault D, Gaud C, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Phase acceleree de la maladie de Chediak-Higashi. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46:733-6.
54. Kazmierowski JA, Elin RJ, Reynolds HY, Durbin WA, Wolff SM. Chediak-Higashi syndrome: reversal of increased susceptibility to infection by bone marrow transplantation. *Blood* 1976; 47:555-9
55. Virelizier JL, Lagrue A, Durandy A, Arenzana F, Oury C, Griscelli C, Reinert P. Reversal of natural killer defect in a patient with Chediak-Higashi syndrome after bone marrow transplantation. *Lancet* 1982; 306:1055-6.
56. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlisch P, Vimler E, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85:3328-33.
57. Mottonen M, Lanning M, Saarinen UM. Allogenic bone marrow transplantation in Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12:55-9
58. Klein C, Phillippe N, LeDeist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, Fisher A, Griscelli C. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994; 125:886-95.
59. Mercer JA, Seperack PK, Strobel MC, Copeland NG, Jenkins NA. Novel myosin heavy chain encoded by murine dilute coat colour Locus. *Nature* 1991; 349:709-13.
60. Wu X, Bowers B, Wei Q, Kocher B, Hammer JA III. Myosin V associates with melanosomes in mouse melanocytes: evidence that myosin V is an organelle motor. *J Cell Sci* 1967; 110:847-59.
61. Harfi HA, Brismar J, Hainau B, Sabah R. Partial albinism, immunodeficiency, and progressive white matter disease: a new primary immunodeficiency. *Allergy Proc* 1992; 13:321-28.
62. Spritz RA. Molecular genetics of the Hermansky-Pudlak and Chediak-Higashi syndromes. *Platelets* 1998; 9:21-30.