

Bir Chediak Higashi Sendromu Olgusu

CHEDIAK HIGASHI SYNDROME

Bülent ZÜLFİKAR*, Mehmet AKDENİZ**, Fahri OVALI***, Nedim SAMANCI***

* Doç.Dr. İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık Daire Başkanı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Pediatrik Hematolog,

** Dr. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

*** Uz.Dr. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yenidoğan ünitesi, İSTANBUL

ÖZET

Chediak-Higashi Sendromu (CHS) ilk olarak 1943'te tanımlanmış olup, nötrofillerin granüler defekti olan hastalık grubunda yer almaktaydı. Günümüzde ise, hücrelerin sitoplazmasında bulunan granüllerin birleşme eğilimlerinin oluşturduğu hücre fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Temel patoloji; hematopoetik dokular, saç, oküler pigment, cilt, adrenal bezler, hipofiz bezi, sindirim sistemi ve periferik sinirler dahil olmak üzere tüm vücuda yayılmış, granül içeren hücrelerin etkilenmesinden kaynaklanır. Bu çalışmada 2 aylık, sık enfeksiyon atakları geçiren, solukluk, psikomotor gerilik, hepato-splenomegali ve okulo-kutanöz albinizm bulguları nedeniyle immunolojik defekt düşünülerek tetkik edilen, lökositlerinde patognomonik büyük granüllerin gösterildiği, tanısı, tedavisi özellik gösteren ve nadir görülene bir Chediak-Higashi sendromu olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Chediak-Higashi sendromu, akut hastalık, immunolojik yetersizlik

Türkiye Klinikler J Med Sci 1996, 16:159-163

SUMMARY

A Chediak-Higashi Syndrome (CHS) case: CHS was defined first in 1943. It was classified in the neutrophilic granular defect disease group. Currently, CHS is defined as the functional defect of the cell cytoplasm in the fusion of the granules. The main pathology is in the cells that contain granules which affect the whole body. Especially it is observed in hematopoietic tissues, hair, ocular pigment, skin, adrenal glands, pituitary glands, gastro-intestinal system and periferik neurons. In this study, we present a two month old Chediak Higashi syndrome case who had episodic infections, pallor, psychomotor failure, hepato-splenomegaly and oculocutaneous albinism. After these examinations and symptoms, we thought that it is an immunologic defect. The patognomonik large granules in the leucocytes were shown.

Key Words: Chediak-Higashi syndrome, acute diseases, immunologic defect

Chediak-Higashi (Steinbriek) sendromu (CHS); nötrofillerde mevcut olan granüllerin işlevlerinin kusurlu olmasından kaynaklanan hastalıklardan biridir. Otozomal resesif geçer. İlk olarak 1943'de nötrofil, monosit ve lenfositlerde mevcut olan golgi, endoplasmik retikulum ve lizozomların oluşturduğu büyük stoplazmik granüllerin bozukluğu olarak bildirilmişken, günümüzde hücre stoplazmasında bulunan granüllerin birleşme eğiliminin

oluşturduğu generalize hücre fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (1).

Tüm vücuda yayılmış olan granüllü hücrelerin fonksiyon bozukluğu bu hastalıkta görülen belirtilerin nedenidir (2,3).

Işık mikroskopunda, nötrofillerde anormal, peroksidaz pozitif dev granüler; elektron mikroskopunda, normal kristale benzer yapısını yitirmiş, pleomorfik yapıda anormal azurofilik granüller; immunfloresan mikroskopunda ise, anormal granüllerin yanında normal azurofilik ve spesifik granüllerde birleşme ve kümeleşmeye eğilim görülür (1,4,5,6).

Periferik kan ve kemik iliği (KI) incelemeleri lizozomal kalsiyum uptake pompasının çalışmasının engellenmesi sonucu, hücre içi granüllerin matürasyon

Geliş Tarihi: 16.9.1995

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet AKDENİZ
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Çapa, İSTANBUL

sırasında progressif olarak, birleştiğini düşündürmektedir. Öte yandan nötrofil membranında meydana gelen anormal akışkanlık nötrofillerin hareket kabiliyetinin bozulmasına, trombositlerde de serotonin ve hidrolitik enzimlerin konsantrasyonunun olumsuz yönde etkilenmesine yol açar (7,8,9). Anormal granüller eritroid seride nadiren görülür (10). Benzer granüllerin Schwann hücrelerinde, MMS nöronlarında, renal tübül hücrelerde, damar endoteli ve fibroblastlarda da bulunduğu gösterilmiştir (2).

Araştırmacılar nötrofillerdeki büyük azurofilik ve spesifik granüllerin myelopoiesis esnasında geliştiğini, hatta esas defektin kök hücresinde olabileceğini iddia etmektedirler. Fonksiyonlarını önemli ölçüde yitiren bu myeloid öncüller nedeniyle gelişen nötropeni (2000-3000 mm³), kemotaksinin bozulması ve degranülasyon, hastalarda enfeksiyonlara eğilimi artırır. Genellikle, normal floranın artmasının neden olduğu solunum sistemi, deri ve mukozaya enfeksiyonlarına rastlanır. Stafilokokkus aureus en sık görülen etkidir.

İnfeksiyonlar, artmış fagositoz ve normal postfagositik olaylara rağmen hücrelerde hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimi devam eder. Ancak lökositlerde lisosomal enzimler fagosomlara geçişinin yetersizliği veya eksikliği sonucu hücre içi bakteri yıkımı bozulmuştur.

Nötrofillerde katepsin G ve elastaz eksilmiş, aderans reseptörü olan kompleman (C₃) belirgin olarak azalmıştır. Bunun da azalmış motilite ve kemotaksibakterisidal aktivite ile ilgisi vardır. NK hücrelerinde yıkım veya yeniden yapılanmadan kaynaklanan fonksiyon bozukluğu vardır (11). Chediak Higashi Sendromunda melanosomların neden olduğu diffüz pigmentasyon bozuklukları karakteristik bulgu olan okulo-kutanöz albinizme neden olur.

Hastalık iki dönem halinde seyreder. Stabil dönemde klinik tablo daha hafiftir. Bu dönemde gelişen enfeksiyonlara karşı Trimetoprim-Sulfamethoxazole veya diğer antibiyotiklerle profilaksi veya tedavi yapılır. Ayrıca yüksek dozda (200 mg/gün) askorbik asit (lökosit cGMP'yi artırarak) bu dönemde kullanılabilir (12-15).

Akselere fazı ise ateş, lenfadenomegali, hepatosplenomegali ile karakterizedir. Çoğu kez Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile başlar. Tüm retikuloendotelial sistem diffüz poliklonal, non-neoplastik lenfositlerle infiltridir (1,4,7,9,16). Tanı histolojije dayanır (17,18).

Tedavisi ise oldukça zor olan bu dönemde, makrofajların proliferasyonunu önlemek için yüksek dozlarda kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar (vincristine, intratekal metotreksat, etoposid (VP 16), antitümör serum), kullanılabilir, ancak yararları kısımlıdır (17, 18, 19).

Genellikle remisyondan 2-9 ay sonra nüksler görülür ve tedaviye direnç gelişir (17-18). Bu nedenle kemik iliği transplantasyonu (KİT) gündeme gelmiştir. Bildiğimiz

kadar Türkiye'de CHS ile ilgili olduğu şimdiye kadar yayınlanmamıştır.

OLGU SUNUMU

İki aylık kız çocuğu 4 gündür süren ateş, emmeme, kusma şikayetleri ile acil birime götürülmüş, yapılan fizik muayenede 39.8°C ateş, huysuzluk, fotofobi, yeryer peteşi, okulo-kutanöz albinizm, tonus ve reflekslerde azalma, üçer santimetre hepatosplenomegali ve yaygın mikrolenfadenopati saptanmış; ön fontanel gergin ve bombe bulunmuş. Beyin-omurilik sıvı (BOS) incelemesi normal bulunmuş. Sepsis ve bronkopnömi tanısı konulan hasta uygulanan tedavi ile iyileşmiş. Hasta üç aylıkken ateş, emmeme nedeniyle tekrar acil birime getirildi.

Anne-babanın birinci derece akraba olduğu, ailenin ilk iki çocuğunun 5 ve 8 aylık iken ateş, emmeme nedeniyle götürüldükleri hastanede hepatosplenomegali, anemi, lenfadenopati nedeniyle tetkik edildikleri ve tedaviye rağmen öldükleri öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde ilk müracaat esnasında bulgular tekrar saptandı. Laboratuvar incelemelerinde, anemi, nötropeni, trombositopeni, yüksek ALT ve AST değerleri saptandı. Sepsis tanısı konan hastaya 10 gün antibiyoterapi uygulandı, taburcu edilecekken alınmış olan boğaz kültüründe gram negatif non-fermantatif çomaklar saptanınca tetkikler ilerletildi, tedavi sürdürüldü. Periferik kan yaymasında, myeloid seri hücrelerinin stoplazmasında dev granüller (Şekil 1) ve K1 aspirasyonu incelemesinde yer yer eritrofagositoz gösteren histiositlerin yanında tüm alanlarda yaygın olarak lökositlerde büyük granüller görüldü (Şekil 2). İmmunolojik tetkiklerinde şu sonuçlar elde edildi. IgG: 634 mg/dl, IgM: 189 mg/dl, IgA: 126 mg/dl, IgE: 4 mg/dl, Opsonin indeksi 1.9 (normal 1.9 üstü), Bakterisidal indeks: 0.06 (normal 0.1'e kadar), NBT testi: %25 (normal %20-40),

CD₃ (matür T hücre): %49-82 (normal %60-82),

CD₄ (timosit, helper T hücre): %54 (normal % 29-59),

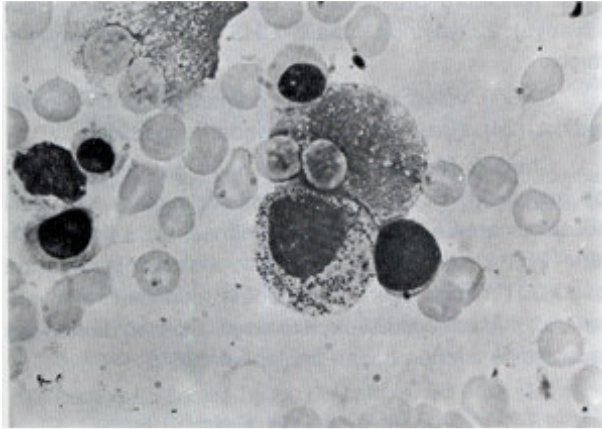
CD₁₀ (lenfosid öncü hücre): % 10.6 (normal %10),

CD₁₆ (NK hücre-makrofaj): %5.5 (normal % 6-29)

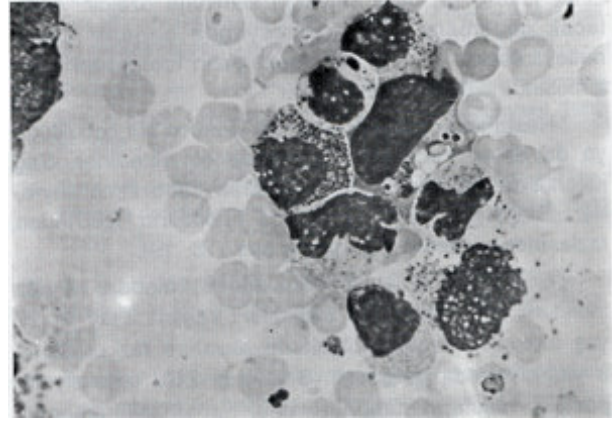
CD₁₉ (B lenfosit): %9.9 (normal %11-16),

CD₄₅ (tüm lökositler): % 71.4 idi. Bunlardan bakterisidal aktivite ve fagositoz normal, NK hücre fonksiyonu bozuk bulundu.

Tekrarlanan biokimyasal tetkiklerde: ALT; 168 ü/lt, AST; 266 ü/lt, δGT; 1782 ü/lt, total bilirubin; 4.3 mg/dl, akali fosfataz; 1248 ü/lt, LDH: 855 ü/lt, protein elektroforezinde; albumin; %45, α₁globulin; %8.7, β₁; %12.1, δ;%20.3, albumin/globulin oranı; 0.8 bulundu. Kolesterol; 148 mg/dl, trigliserit; 213 mg/dl, lipit elektroforezinde α; %21.5, preβ; %33, β; %45.7 idi.



Şekil 1. Periferik kan yayması preparatındaki myeloid seri hücrenin stoplazmasındaki dev granüller.



Şekil 2. Chediak Higashi Sendromu'nda kemik iliği aspirasyon preparatında hücrelerde görülen hücre içi dev granüller.

Pıhtılaşma testleri; PT=11.2 (kontrol 11.5)sn, PTT=32.6 (kontrol 27)sn, Fibrinojen=124 mg/dl, Fibrin yıkım ürünleri=5.20 arasında bulundu. Trombosit fonksiyon testlerinde sapma, periferik kan ve kemik iliğinden direkt ve senkronizasyon yöntemi ile eş zamanlı yapılan (High resolution) kromozom analizinde periferik kanda, 37, kemik iliğinde 20 metafaz incelendi. Bunlarda sayısal ve yapısal değişiklik saptanmadı.

Serolojik testlerde: EBV-VCA IgM (+), IgG(-), Kızamıkçık IgM(-), IgG(+)

CMV IgM (-), IgG (+), Toksoplazma IgM (-), IgG (+), Varicella zoster IgM (-), IgG (+) HbsAg (+) idi. Elektroensefalografi (EEG)'de ise ön hemisferlerde ağır organizasyon bozukluğu saptandı.

Tekrar intravenöz antibiyotik başlanan hasta, Kotrimoksazol profilaksisine alındı. 200 mg/gün C vitamini başlandı. Trombosit ve eritrosit süspansiyonları ve intravenöz sıvılarla destek tedavisi yapıldı. Kemik iliği transplantasyonu için ön hazırlıklara başlandı. Bu arada 100 mg/m/gün x 5 dozda etoposid kullanıldı. Genel durumu düzelen hasta tedavinin 14. gününde evine gönderildi. Ancak hasta 7 gün sonra benzer şikayetler ve ağır bir tablo ile acil servise tekrar getirildi, pıhtılaşma sisteminin bozulup, (PT: 24.2 saniye, PTT: 45.4 saniye, fibrinojen 120 mg/dl, fibrin yıkım ürünleri: 642ü), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) geliştiği görüldü ve müdahalelere rağmen ertesi gün 5 aylıkken öldü.

TARTIŞMA

Chediak-Higashi Sendromu otosomal resesif geçen hücre stoplazmasında bulunan granüllerin birleşme eğiliminin arttığı generalize hücresel fonksiyon bozukluğudur.

Hastalıktan özellikle granüllerin mevcut olduğu hematopoietik doku hücreleri, periferik sinir hücreleri,

Schwan hücreleri, MSS nöronları, renal tübuler hücreler, damar endoteli ve fibroblastlar etkilenmektedir.

Hastalarda enfeksiyonlara karşı bağışıklık azalmış ve özellikle piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır (3). Hastamız 5 aylık olana dek üç kez sepsis ve solunum yolu enfeksiyonu, bir kezde boğaz kültüründe gram negatif çomak üremesi nedeniyle tedavi edildi.

Hastalığın bir diğer karakteristik bulgusu da lokal okülo-kutanöz albinizmdir (2). Hastamızda parsiyel albinizm mevcuttu. Göz muayenesinde, irisde pigmentasyon azalması, gözdebinde ise albinoid görünüm saptandı. Bu bulgular hastanın Chediak Higashi sendromunun parsiyel albino varyantlarından biri olabileceğini düşündürdü. Parsiyel albinizm, silvery hair, fotofobi, Chediak-Higashi sendromunda erken süt çocukluğunda başlar (2,20,21).

Chediak-Higashi sendromunda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanamaya eğilim vardır (10). Olgumuzda da yatışları esnasında sepsise bağlı trombositopeni, kanama zamanında uzama (5 dk üstü) tespit edildi. Son yatışında pıhtılaşma testleri (PT, PTT, Fibrinojen, Fibrin yıkım ürünleri) bozuldu.

Hastamızda olduğu gibi olguların %85'den fazlasında lenfadenopati, hepatosplenomegali, nöropati, trombositopeni, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi saptanır (16-18).

Büyük granüllerin Schwann hücreleri ve diğer MSS hücrelerinde oluşması ve ayrıca kortikal sinir liflerinin zedelenmesi sonucunu bazı nörolojik bozukluklar geliştirmektedir (22). Hastamızda nöromotor gelişimin geri ve EEG'sinde patolojik bulgu olması nedeniyle nörolojik dejenerasyon başlamıştı. Olgularda motor ve duysal tipte nörolojik hasarlar olabilir, ataksi, kas zaafiyeti, motor iletide azalma tabloya eklenebilir (17, 18, 22).

Yapılan kromozom çalışmalarında 7. koromozomun kısa koluyla ilgili patolojiler gösterilmiştir. İnsan T α zincir

lokusu da bu kromozom lokusuna özeldir. Yapılacak çalışmalar bu lokalizasyonda genetik ilişkiyi netleştirecektir (2, 21, 23). Hastamızın kromozom incelemesinde özellik saptanmadı.

Hastaların çoğu enfeksiyonlar sonucu süt çocukluğu ya da erken çocukluk döneminde ölmektedirler. Sağ kalanlarda ise hastalık relatif olarak daha ılımlı seyreder. Hastalığın seyri esnasında hastaların %85'inden fazlasında akselere faza geçiş olur (18,19).

Fischer ve Griscelli izledikleri 11 olguda 18 kez akselere fazın geliştiğini bildirdiler. Yaşları 2 ay ile 17 yaş arasında değişen olgularda akselere faz ortalama 3 yaş civarında gelişmişti. 3 olguda EBV enfeksiyonu pozitif, olguların tümünde ateş, hepatosplenomegali; 11'de kanama, 8'inde de nörolojik bulgu saptamışlardı. Laboratuvar incelemelerinde anemi, nötropeni, trombositopeni (18/8), fibrinojen düşüklüğü, transaminaz yüksekliği, hemodilüsyon, hipertrigliseridemi, bilirubinemi (12/18), hiponatremi hipoproteinemi (6/18), kemik iliği aspirasyon materyallerinde hücrelerde karakteristik granülasyon, otopside ise karaciğer, dalak, lenf ganglionu ve kemik iliğinde diffüz lenfositler infiltrasyon, sünal, tiroid ve miyokartta nekrotik lezyonlar saptanmıştı (17). Bizim hastamızda ise dokümanite edilen EBV ve Hepatit B enfeksiyonu akselere faza geçişe neden olmuş ve klinik tablonun ağırlaşmasıyla sonuçlanmıştı.

Chediak Higashi sendromunun tedavisinde enfeksiyonlara yönelik antibiyoterapi ve diğer destek tedavileri şarttır. Olgumuzda intravenöz uygun antibiyoterapi, sıvı, plazma, trombosit suspansiyonları kullanıldı. Yüksek doz C vitamininden ise yanıt alınmadı. Son yıllarda yeni yaklaşımlar denenmektedir. Nitekim Fischer ve Griscelli 11 olgunun 8'inde etoposid veya metilprednizolon kombinasyonu kullanarak remisyon sağladıklarını bildirmişlerdir (4). Bunların 3'ünde relaps gelişmişti, relapslı 2 olgu kaybedilmiş, üçüncüsüne HLA uygun KİT uygulanmasına rağmen 45 günde bu hasta da kaybedilmişti. Remisyon sağlanan diğer 4 hastaya ise remisyonda KİT yapılmış, birincisi 65 günde sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonundan ölmüş, diğer üçünde ise sırayla 77 ay, 63 ay ve 59 ay sonra akselere faz gelişmiştir (16). Bizim etoposid tedavimize hasta kısa süre iyi yanıt verdi, ancak relaps gelişti.

Sendromda kullanılan greftin amacı normal hücrelerle hematolojik tabloyu yeniden kurmak ve NK aktivitesini yeniden oluşturarak immunitiyi düzeltmektedir. Başka bir merkezde immün yetmezlik nedeniyle KİT yapılan 220 olgunun yalnızca 7'si CHS idi. Bu nedenle Griscelli ve Fischer'in çalışması, bu nadir, kötü seyirli genetik hastalıkta KİT yapılmasının başarısını ortaya koymuştur (17). Bizim olgumuzda ise KİT hazırlığı yapıldı, ancak hasta bundan önce kaybedildi.

Hastaların çoğu 10 yaşından önce ölmektedir. En

yaşlı CHS'li hasta 27 yaşında bulunmuştur. Fredric V. Price (Pittsburg Üniversitesi Kadın Doğum Ünitesi-Pensilvanya) 22 yaşında hamile CHS'lu bir olgu yayınlamıştır.

CHS'lu olgular genellikle menarştan önce ölmektedirler (24). Hastamızın 5. ayında kaybedildi.

Chediak Higashi sendromu nadir görülen, ilerleyici bir hastalıktır. Enfeksiyona eğilimi fazla olan, albinizmi sütün çocuklarında tanıda akla getirilmeli, hızla ileri tetkiklerle tanı kesinleştirilmeli, destek tedavisinin yanında başta KİT olmak üzere yeni tedavi modelleri de uygulanarak tedavi edilmelidir. Herşeye rağmen hastalığın tedavisinde istenen başarı sağlanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. White JG, Clawson CC. The Chediak-Higashi Syndrome: The nature of the giant neutrophil granules and their interactions with cytoplasm and foreign particulates. Progressive enlargement of the massive inclusions in mature neutrophils. *Am J Pathol* 1980; 98:151.
2. Witop CJ. Jr. Queredo WC. Jr. Albinizm and other disorders of pigment metabolism. In: Starnburry JB, Wyn-gaarden JB, Fredrikson DS, et al eds. *The metabolic Basis of inherited disease*, 5th ed. New York: McGraw-Hill 1983. p.301.
3. Barak Y, Nir E. Chediak-Higashi syndrome. *A J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:42-55.
4. Boxer LA, Smolen JE. Neutrophil granule constituent and their release in health and disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1988;101-34.
5. Hamana-SC, Gilbert-CS. Ultrastructural morphology, cytochemistry and morphometry of eosinophil granules in CHS *Am J Pathol* 1993;143(2):618-27.
6. Immunocytochemical identification of azurofilik and specific granules markers in the giant granules of Chediak-Higashi neutrophils. *N Engl J Med* 1987;298:693-7.
7. Barak Y, Karov Y, Nir E. Chediak Higashi Syndrome. Expression of the cytoplasmic defect by in vitro cultures of bone marrow progenitors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:128.
8. Blume RS, Bennet JM, Yankee KA, et al. Defective granulocyte regulation in CHS. *N Engl J Med* 1968;279:1009.
9. Rendu F, Breton-Gorius J, Lebreton M, Klebanoff C, Bruiot D, Gricelli C, Levy-Toledano S, Caen JP. Evidence that abnormal platelet functions in human CHS are the results of lack of dense bodies. *Am J Pathol* 1983;111:307-14.
10. Boxer GJ, Holmsen, Robkin K, et al. Abnormal platelet function in CHS. *Br J Hematol* 1977;35:521.
11. Gans T, Metcalf JA, et al. Microbicidal-cytotoxic proteins of neutrophils are deficient in two disorders: CHS and specific granule deficiency. *J Clin Invest* 1988;83:552.
12. Gallin JI, Elin RJ, Hubert RT, Fauci AS, Kaliner MA, Wolf SM. Efficacy of ascorbic acid in CHS. *Blood* 1979;53:226-

- 34.
13. Blume RS, Wolff S. The Chediak Higashi Syndrom; Studies in four patients and a review of the literature. *Medicine* 1972;51:247.
 14. Boxer LA, Watenobe Am, Rister M. Correction of leukocyte function in CHS by ascorbate. *N Engl J Med* 1976;39:1041.
 15. Weening R, Schoorel E, Ross D, et al. Effect of Ascorbate on abnormal neutrophil, platelet and lymphocyte function in a patient with the Chediak-Higashi Syndrome. *Blood* 1981;57:856-65.
 16. Barak Y, Nir E. Chediak Higashi Syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:42-55.
 17. Demorj JL, Senlec-Tacks, Decoster A, Duhamel M, Fischer A, Griscelli C-Maladie de Chediak HS *Anneles de pediatrie*. 1989;36:387-9.
 18. Bejani M, Veber F, Girault D, Griscelli C, Fischer A, et al. Phase acceleree dela maladie de CHS. *Arch Fr Pediatrie* 1989;46-733-6.
 19. Rubin C, Burke BA, et al. The accelerated phase of Chediak Higashi Syndrome. An expression of the virus-associated hemaphagocytic syndrome. *Cancer* 1985;56:524.
 20. Creel D, Boxer LA, Fanci AY. Visual and auditory anomalies in CHS. *Electroencephalog. Clin Neurophysiol* 1983;55:252.
 21. Prenatal diagnosis of syndromes associating albinism and immune deficiencies (CHS and varient). *Prenat-diagn* 1993;13(1):13-20.
 22. Sung JH, Meyers JR, Stadlan E, et al. Neuropathological changes in CHS. *J Neuropathol Exp neurol* 1969;28:86-117.
 23. Boxer LA, Smolen JE. Neutrophil granule constituents and their release in health and disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2:101-34.
 24. Fredrick V Prize, Richards. Legro, Margaret Wattmorse Lump, and Sandra S. Kaplan. Chediak Higashi Syndrome in pregnancy *Obstetric and Gynecology* 1992;79:804-6.