

## Síndrome de Hermansky-Pudlak

### Hermansky-Pudlak syndrome.

Betty Ramos, Julio Álvarez, Susan Sardinas, Silvia Vásquez

#### Resumen

El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por albinismo oculocutáneo, disfunción plaquetaria asociada con hemorragia y defectos de almacenamiento lisosomal, que en algunos individuos produce fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa, alteraciones renales o inmunodeficiencia. Se comunica el caso clínico de una adolescente con antecedente de hospitalizaciones repetitivas por epistaxis y rectorragias. En la última hospitalización ingresó con cuadro clínico de mayor intensidad con dolor y distensión abdominal, rectorragia y lipotimia, por lo que requirió terapia transfusional y antifibrinolíticos. Al examen físico destacó albinismo oculocutáneo, sin lesiones equimóticas ni hematomas. En 2016 fue diagnosticada con fibrosis pulmonar tratada con broncodilatadores. Los datos clínicos iniciales de albinismo oculocutáneo y diátesis hemorrágica es fundamental para la sospecha del síndrome de Hermansky-Pudlak, que debe confirmarse por la ausencia de gránulos delta en las plaquetas a través de microscopía electrónica. A pesar del conocimiento de los defectos genéticos, en la actualidad no existen enfoques terapéuticos o preventivos definitivos contra la fibrosis pulmonar con síndrome de Hermansky-Pudlak aparte del trasplante de pulmón.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Hermansky-Pudlak; albinismo; colitis granulomatosa; fibrosis pulmonar.

#### Abstract

Hermansky-Pudlak syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by oculocutaneous albinism, platelet dysfunction associated with hemorrhage, and lysosomal storage defects; that in some individuals produces pulmonary fibrosis, granulomatous colitis, renal alterations or immunodeficiency. This paper reports the case of a female adolescent, with a history of repetitive hospitalizations for epistaxis and rectal bleeding. In the last hospitalization, she was admitted with a more intense clinical picture with pain and abdominal distension, rectorrhagia and lipothymia; requiring transfusional and antifibrinolytic therapy. Physical examination emphasized oculocutaneous albinism, without ecchymotic lesions or bruises. In 2016 patient was diagnosed with pulmonary fibrosis treated with bronchodilators. The initial clinical manifestation of oculocutaneous albinism and hemorrhagic diathesis is fundamental for the suspicion of Hermansky-Pudlak syndrome, which must be confirmed by the absence of delta granules in the platelets through electron microscopy. Despite knowledge of genetic defects, there are currently no definitive therapeutic or preventive approaches for pulmonary fibrosis with Hermansky-Pudlak syndrome other than lung transplantation.

**KEYWORDS:** Hermansky-Pudlak syndrome; Albinism; Granulomatous colitis; Pulmonary fibrosis.

Servicio de Oncohematología. Hospital del Niño, La Paz, Bolivia.

**Recibido:** 10 de junio de 2018

**Aceptado:** 12 de julio de 2018

#### Correspondencia

Julio Álvarez Endara  
jaae\_24@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ramos B, Álvarez J, Sardinas S, Vásquez S. Síndrome de Hermansky-Pudlak. Hematol Méx. 2019 enero-marzo;20(1):49-53.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por albinismo oculocutáneo, disfunción plaquetaria asociada con hemorragia y defectos de almacenamiento lisosomal,<sup>1,2</sup> que en algunos individuos produce fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa, alteraciones renales o inmunodeficiencia por depósito lisosomal de ceroides lipofuscina.<sup>2,3</sup>

El síndrome de Hermansky-Pudlak es una enfermedad muy rara con 10 subtipos conocidos, se ha descrito en muchas regiones del mundo y en diferentes orígenes étnicos, que incluyen Europa occidental, el subcontinente indio, Japón, China, Oriente Medio y los hispanos no puertorriqueños.<sup>2,4</sup>

En diversos estudios experimentales se ha reconocido la relación de los genes HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 y BLOC1S3 con el síndrome de Hermansky-Pudlak.<sup>1</sup>

Se comunica un caso clínico con los criterios típicos de este síndrome de Hermansky-Pudlak, con alteración pulmonar e intestinal y la respectiva confirmación diagnóstica por microscopía electrónica.

## CASO CLÍNICO

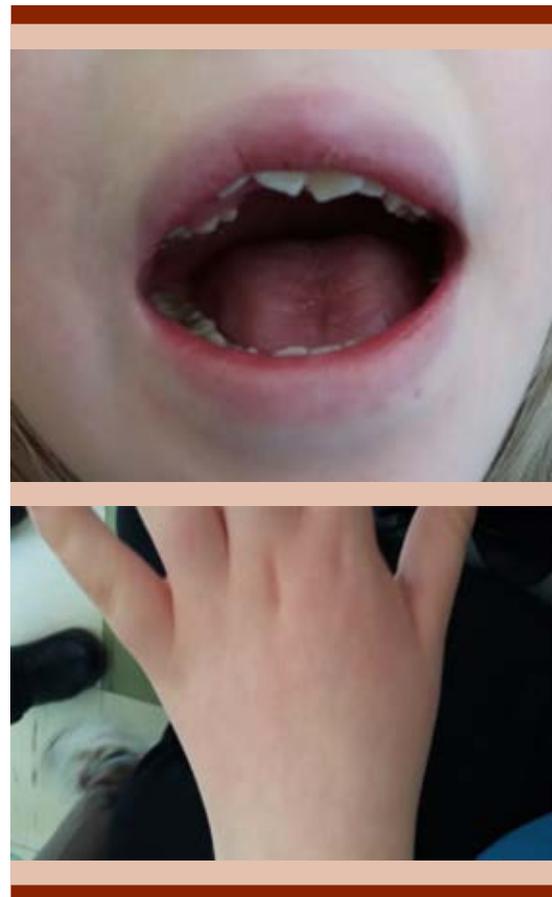
Paciente femenina de 12 años de edad, procedente y residente de la ciudad de La Paz, Bolivia, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

La paciente tenía antecedente de hospitalizaciones en varias ocasiones por epistaxis anterior y rectorragias aparentemente por intoxicación a la proteína de la leche desde los tres meses de edad.

En la última hospitalización ingresó con un cuadro clínico de dos semanas de evolución de

mayor intensidad respecto a cuadros previos, caracterizado por dolor y distensión abdominal, rectorragia y lipotimia; por lo que requirió terapia transfusional y antifibrinolíticos. Al examen físico se observó albinismo oculocutáneo, sin lesiones equimóticas ni hematomas (**Figura 1**).

En los exámenes de laboratorio a su ingreso hospitalario, el 1 de febrero del 2015, se observó hemoglobina de 7.2 g/dL, leucocitos 6100/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 3904/mm<sup>3</sup>, linfocitos 1647/mm<sup>3</sup>, plaquetas 226,000/mm<sup>3</sup>, actividad plaquetaria 85%, creatinina 0.9 mg/dL, nitrógeno de la urea 11.9 mg/dL, calcio 8.4 mg/dL, sodio 141 mg/dL y potasio 3.5 mmol/L.



**Figura 1.** Paciente con albinismo-síndrome de Hermansky-Pudlak.

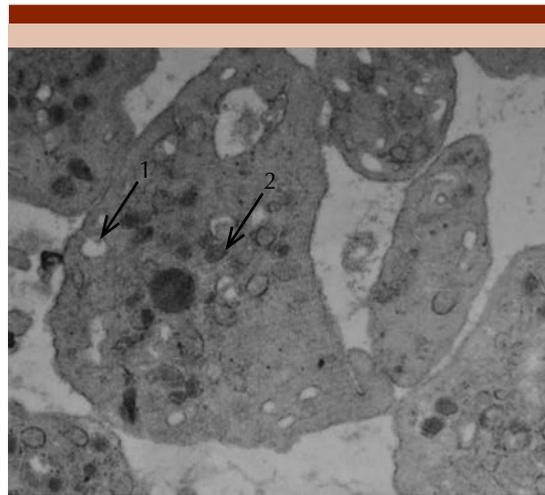
En octubre de 2016 la paciente tuvo dificultad respiratoria por lo que fue valorada por el servicio de Neumología que diagnosticó fibrosis pulmonar, por lo que se inició tratamiento con broncodilatadores (salbutamol y beclometasona). En febrero de 2017 se realizó rectosigmoidoscopia que evidenció un pólipo a 2 cm del margen anal que fue extirpado. Sin embargo, la paciente persistía con rectorragia con recuentos plaquetarios y estudios de coagulación sanguínea normales, por lo que se descartaron alteraciones de la función plaquetaria congénitas; en coordinación con la unidad de genética de la Clínica Mayo de Rochester se envió una muestra de sangre periférica que confirmó la ausencia de gránulos delta (cuerpos densos) plaquetarios a través de microscopía electrónica, con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de Hermansky-Pudlak (**Figura 2**).

En los dos últimos años la paciente ha requerido hospitalización en varias ocasiones por epistaxis y rectorragia, que han sido controladas con terapia transfusional y antifibrinolíticos tipo ácido tranexámico a dosis de 25 mg/kg. En la actualidad la paciente persiste con dificultad respiratoria; sin embargo, no volvió a padecer más episodios hemorrágicos, se encuentra con tratamiento paliativo con base en terapia transfusional y fibrinolíticos.

## DISCUSIÓN

Los criterios diagnósticos del síndrome de Hermansky-Pudlak son albinismo mucocutáneo y diátesis hemorrágica.<sup>1,2</sup> La microscopía electrónica es un pilar diagnóstico al identificar disminución en el índice de cuerpos densos de los gránulos plaquetarios,<sup>2,5,6</sup> lo que pudo realizarse en nuestra paciente.

Todos los pacientes con albinismo oculocutáneo y hematomas o hemorragias deben someterse a un cribado de síndrome de Hermansky-Pudlak.



**Figura 2.** Microscopía electrónica (EM) de las plaquetas de la paciente realizado en la Clínica Mayo. 1. Ausencia de cuerpos densos plaquetarios, una variante del síndrome de Hermansky-Pudlak. 2. Gránulos alfa agrandados levemente aumentados, probablemente por un artefacto debido al transporte simple prolongado. Debido a que pueden observarse gránulos alfa grandes en el síndrome de Jacobson-Paris Trousseau, se recomienda un examen clínico completo.

*Interpretación de la imagen:* estudio de microscopía electrónica de montaje completo de plaquetas en donde prácticamente no se observan cuerpos densos (0 cuerpos densos/plaqueta, se cuentan 200 plaquetas, el rango normal en adultos es observar más de 1-2 cuerpos densos/plaqueta).

*Comentario:* pueden observarse cuerpos densos notablemente disminuidos en variantes del síndrome de Hermansky-Pudlak, síndrome Chediak-Higashi, síndrome de Wiskott-Aldrich; sin embargo, en este caso el primero fue apoyado por albinismo oculocutáneo, nistagmo y diátesis hemorrágica.

De manera opcional se puede determinar el complejo ceroid-lipofuscina en el sedimento urinario y en células parenquimatosas, que no es indispensable para el diagnóstico.<sup>4,7</sup>

El albinismo oculocutáneo es positivo para tirosinasa y se distingue por hipopigmentación del cabello y la piel. La hipopigmentación retiniana se caracteriza por un iris reducido y un

pigmento retiniano concomitante con disminución grave de la agudeza visual y del nistagmo horizontal.<sup>1,5,7,8</sup> El nistagmo podría alternarse con disminución de la agudeza visual y el color del iris es azulado.<sup>9</sup>

Los cuadros hemorrágicos son secundarios a la falta de gránulos densos en las plaquetas;<sup>9</sup> normalmente estos gránulos contienen calcio, serotonina, ADP, ATP, pirofosfato y proteínas de membrana lisosomal. Cuando las plaquetas se activan, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática y se someten a exocitosis, que resulta en el reclutamiento plaquetario. En el síndrome de Hermansky-Pudlak la carencia de este mecanismo resulta en tiempo de sangrado prolongado, ausencia de la onda secundaria en la prueba con ADP y epinefrina en los resultados de la agregometría y ausencia en la secreción de ATP en la lumiagregometría.

La demostración de la hipogranulación plaquetaria con microscopía electrónica junto a la clínica constituyen el diagnóstico definitivo del síndrome de Hermansky-Pudlak,<sup>1,2,4</sup> que fue posible realizar en nuestro paciente.

La fibrosis pulmonar debido al depósito de ceroides-lipofuscina tiene curso variable y es altamente penetrante en adultos jóvenes con subtipos HPS-1, HPS-2 y HPS-4;<sup>2,3,5,10</sup> la misma afectó a nuestra paciente.

La colitis granulomatosa es similar a la enfermedad de Crohn por la gran inflamación de grado variable.<sup>11</sup>

La insuficiencia renal debida también al depósito de ceroides-lipofuscina<sup>2,12,13</sup> se encuentra de manera aislada con el síndrome o asociada con nefritis lúpica, no reportada en nuestra paciente.

Los 10 subtipos informados de síndrome de Hermansky-Pudlak genéticamente distintos

(denominados HPS-1-10) comparten las características comunes del albinismo oculocutáneo y una deficiencia del grupo de almacenamiento de plaquetas;<sup>14,15</sup> la mutación del HPS1, muy común en Puerto Rico, y HPS4, común en europeos, confieren la predisposición a padecer enfermedad pulmonar y hemorrágica.<sup>16</sup>

La mutación AP3B1 se relaciona con inmunodeficiencia innata, con neutropenia persistente y cuadros infecciosos recurrentes y una fase linfoproliferativa acelerada, con los que la paciente de este caso no cursó.<sup>4,13</sup>

En los pacientes con HPS3 el albinismo se distingue por mínima hipopigmentación tegumentaria con afección sólo ocular.<sup>17</sup>

La paciente de este caso cumplió con los criterios diagnósticos del síndrome de Hermansky-Pudlak.<sup>18-24</sup>

## REFERENCIAS

1. Sharda A, Kim SH, Jasuja R, Gopal S, Flaumenhaft R, Furie BC y Furie B. Defective PDI release from platelets and endothelial cells impairs thrombus formation in Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood* 2015;125:1633-1642; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-597419>.
2. Chemaly S, Young LR. Síndrome de Hermansky y Pudlak. *Clin Chest Med* 2016 September;37(3):505-511. doi:10.1016/j.ccm.2016.04.012.
3. Gochuico BR, Huizing M, Golas GA, et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol Med* 2012;18:56-64.
4. Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital neutropenia syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:259-275.
5. Cullinane AR, Yeager C, Dorward H, et al. Dysregulation of galectin-3. Implications for Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:605-13.
6. Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, et al. An intractable case of Hermansky-Pudlak syndrome. *Intern Med* 2014;53:2629-34.
7. Sánchez MR. Cutaneous diseases in Latinos. *Dermatol Clin* 2003;21:689-697.

8. El-Molfy MA, Esmat SM, Abdel-Halim MR. Pigmentary disorders in the Mediterranean area. *Dermatol Clin* 2007;25:401-417.
9. Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:663-684.
10. Córdova A, Barrios NJ, Ortiz I, Rivera E, Cadilla C, Santiago-Borrero PJ. Poor response to desmopressin acetate (DDA-VP) in children with Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:51-54.
11. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak syndrome, due to mutations in HPS-1. *Chest* 2000;117:129-136.
12. Seward SL, Jr., Gahl WA. Síndrome de Hermansky-Pudlak: cuidado de la salud durante toda la vida. *Pediatría*. 2013;132:153-60.
13. Morra M, Geigenmuller U, Curran J, Rainville IR, Brennan T, Curtis J, et al. Genetic diagnosis of primary immune deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:387-412.
14. 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;18:741-749.
15. Ammann S, Schulz A, Krageloh-Mann I, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood* 2016 [PubMed].
16. Huizing M, Anikster Y, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic* 2000;1:823-835.
17. Gahl WA. Hermansky Pudlak Syndrome. Gene Reviews. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287>
18. Gerrard JM, Lint, D, Sims PJ, Wiedmer T, Fugate RD, McMillan E, et al. Identification of a platelet dense granule membrane protein that is deficient in a patient with the Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood* 1991;1:101-112.
19. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1795-805. [PubMed]
20. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 2006;108:81-87.
21. Gunay-Aygun M, Huizing M, Gahl WA. Molecular defects that affect platelet dense granules. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:537-547.
22. Gochuico BR, Huizing M, Golas GA, et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol Med*. 2012;18:56-64. [PMC free article] [PubMed]
23. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1795-805. [PubMed]
24. Carmona-Rivera C, Golas G, Hess R, Cardillo ND, Martin EH, O'Brien K, et al. Clinical, molecular and cellular features of non-Puerto Rican Hermansky-Pudlak syndrome patients of Hispanic descent. *J Invest Dermatol* 2011 Dec;131(12):2394-2400.