

Hermansky-Pudlak Sendromlu Bir Olgu

A CASE WITH HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME

Dr. Nadire KÜÇÜK,^a Dr. Murat SUHER,^a Dr. Eyüp KOÇ,^a Dr. Remzi GÜLSOY^a

^aİç Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Hermansky-Pudlak Sendromu (HPS) başlangıçta kendini okülökutanöz albinizm ve kanama diyatezi ile gösteren genetik bir bozukluktur. Okülökutanöz albinizm melanosit spesifik proteinlerin yerleşim bozukluğu nedeniyle göz ve deri dokusundaki melanositlerin pigmente melanozomları sentezleme kabiliyetinin azalmasından kaynaklanır. Kanama diyatezi trombositlerin içindeki delta granül olarak adlandırılan cisimciklerin bulunmaması sonucunda pıhtılaşma etkinliğinin azalması ile ortaya çıkar. Hermansky-Pudlak sendromunun bazı alt tiplerini taşıyan hastalar birtakım dokulardaki stromal hücrelerdeki lizozomal sistemin yetersizliği sonucunda seroid (balmumu) kıvamında madde birikimi ve pulmoner fibrozis geliştirebilirler. Geçirdiği beşinci üst gastrointestinal kanama sırasında tanı koyulan HPS'lu bir olgu, hastalığın tipik özelliklerini sergilemesi açısından nadir bir vaka olması nedeniyle vaka olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hermansky-Pudlak, lipofuskin, okülökutanöz albinizm

Abstract

Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) is a congenital disorder that presents initially with oculocutaneous albinism and a bleeding diathesis. The oculocutaneous albinism results from the reduced ability of cutaneous and ocular melanocytes to synthesize a pigmented melanosome due to mistrafficking of melanocyte-specific proteins to this organelle. The bleeding diathesis results from the absence of dense bodies within platelets that subsequently compromises clotting efficiency. Patients with some subtypes of HPS can develop a ceroid storage disease and pulmonary fibrosis that may result from impairment of the lysosomal system in stromal cells of various tissues of the body. A subject with HPS, diagnosed during his fifth upper gastrointestinal bleeding, is presented in this present case report for being a rare case demonstrating the typical features of the disease.

Key Words: Hermansky-Pudlak syndrome, lipofuscin, oculocutaneous albinism

Turkish Medical Journal 2007, 1:168-170

1959 yılında Hermansky ve Pudlak tarafından tanımlanan hastalık, otozomal resesif geçiş göstermekte olup şu semptom triyadından oluşmaktadır:¹

- 1- Okülökutanöz albinizm (nistagmus, strabismus, görme keskinliğinde azalma).
- 2- Trombosit agregasyon bozukluğu
- 3- "Ceroid" metabolizma bozukluğu (dokularda ceroid benzeri "lipofuscin" pigment birikimi)

Kuzey batı Porto Rico toplumunda 1/1800 sıklığında görülen Hermansky-Pudlak sendromunun

(HPS) Porto Rico dışında dünyadaki prevalansı 500.000-1.000.000'da birdir.² HPS'nun nedeni tam olarak bilinmemekte olup, şimdiye kadar 7 ayrı genetik subtipi rapor edilmiştir.³ Spesifik bir tedavisi olmayıp semptomatik yaklaşım uygulanır.

Bu yazıda, beşinci kez geçirdiği üst gastrointestinal kanama sırasında saptanan HPS'lu bir olgu, nadir görülmesi ve hastalığın tipik özelliklerini yansıtması nedeniyle sunulmaktadır.

Olgu

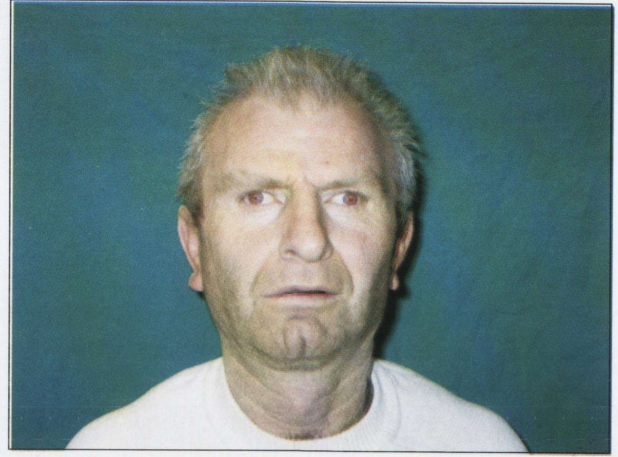
Kırk dört yaşında erkek hasta, 2 günlük non-steroid analjezik antiinflamatuvar kullanımından sonra gelişen kanlı kusma ve siyah renkli dışkılama şikayetleri nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Bazen öksürük ve nefes darlığı olduğunu belirten hasta, daha önce 4 kez mide kanaması geçirmiş. HPS tanısı ko-

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nadire KÜÇÜK
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi



Resim 1. Olgu ve kızkardeşi.



Resim 2. Olgunun yüz görünümü.

yulmuş olan bir kız kardeşi bulunan hastanın (Resim 1), ailesinde akraba evliliği olmadığı belirtildi.

Fizik muayenede; saç ve cilt açık renliydi. Her iki gözde kısmi görme kaybı, nistagmus, şaşılık ve konjunktivada solukluk vardı (Resim 2). Solunum sesleri kabalaşmıştı, bazallerde ronküs ve raller duyuldu. El ve ayaklar çomak parmak görünümündeydi (Resim 3). Rektal muayenede melena saptandı.

Laboratuvar incelemesinde; Hb 10.2 g/dl, Ht %32, MCV 83.4, RDW 15.3, lökosit 21.600/mm³, nötrofil %50, trombosit 310.000/mm³. Periferik yaymada anormallik görülmedi. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR (international normalized ratio), kanama zamanı normal sınırlardaydı. Trombosit fonksiyon testlerinde ADP'ye agregasyon yanıtı alınamadı. Gaitada gizli kan ++++ saptandı. Kan biyokimyasal parametreleri normal düzeydeydi.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, bulbus ön yüzde 0.5 cm ülser, antrum ve bulbusta ileri dercede hiperemi, ödem ve erezyonlar izlendi.

Akciğer (AC) grafisinde; kalp-toraks indeksi normal, AC parankiminde yaygın lineoretiküler görünüm mevcuttu. Solunum fonksiyon testi; obstrüktif ve restriktif patern ile uyumlu bulundu [FEV₁ 2.47lt (%71), FVC 2.73lt (%60), FEV₁/FVC %91, PEF 4.47lt (%71)].

Yüksek rezolüsyonlu AC tomografisinde; her iki AC parankim alanlarında bal peteği tarzında infiltrasyonlar, bilateral intersitisyel fibrozis bulunduğu rapor



Resim 3. Olguda çomak parmak mevcudiyeti.

edildi. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

Yapılan göz konsültasyonunda, horizontal penduler nistagmus, fundusta pigment azlığı ve foveal hipoplazi olduğu belirtildi.

Proton pompa inhibitör tedavisi başlanan hasta, kanaması durduktan ve hemodinamisi stabil olduktan sonra, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi başlanarak taburcu edildi.

Tartışma

HPS'nun çeşitli genotipleri olduğu için, saç ve deri rengi beyazdan kumrala kadar değişir. Genellikle

ailenin diğer üyelerinden daha açık renklidirler. Olgumuzun saç ve cilt rengi oldukça açık renkliydi. Sadece bir kardeşi vardı, onun da rengi benzer olarak açık renkliydi ve HPS tanısı mevcuttu.

Bu hastalarda nistagmus, fotofobi, strabismus ve görme keskinliğinde azalma vardır. İris rengi mavi, yeşil ve kahve olabilir. HPS, deride minör travmalarla morarmalar, epistaksis, gingival kanama, postpartum hemoraji ile seyredebilir.⁴ Hastaların hepsinde foveol hipoplazisi görülür.¹ Olgumuzun göz bulguları burada belirtildiği gibiydi. HPS'nda ilave olarak pulmoner fibrozis, granümatöz kolit, böbrek yetmezliği, kardiyomyopati gelişebilir ve 4.-5. dekat gibi erken dönemde ölüme yol açabilir. Bu patolojilerin, lizozomlarda ceroid birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{1,5}

Tanı trombosit agregometresinde sekonder dalga eksikliği veya yokluğu ile koyulmakla birlikte, esas tanı trombositlerin elektron mikroskopisinde delta granüllerin yokluğu ile koyulur.⁶ Delta granüller ATP, ADP, kalsiyum ve serotonin depolarlar. Gerektiğinde bunları sekrete ederek, diğer trombositleri aktive ederler ve agregasyon cevabını artırır. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit sayısı genellikle normaldir. Kanama zamanı sıklıkla uzun olur, %25 oranında normal olabilir.⁷ Sunduğumuz olguda koagülasyon testleri normal sınırlarda bulundu. Ancak trombosit fonksiyon testlerinde ADP'ye agregasyon yanıtı alınamadı.

HPS otozomal resesif geçiş gösterir. Esas olarak HPS1, AoTB3A, HPS3 ve HPS4 genlerindeki mutasyonlarla ilişki bulunmasına rağmen, günümüzde HPS'den sorumlu 7 gende mutasyon saptanmıştır. Spesifik HPS mutasyonları ile klinik görünüm arasındaki ilişkiler ikna edici olmamakla birlikte HPS3 mutasyonu HPS1'e göre daha hafif semptom gösterir.⁸

Tedavi klinik tabloya bağlı olarak düzenlenir. Kanamalar genellikle spontan olarak durur. Fazla kanamalı olgularda ve cerrahi prosedürlerde deamino-D-arginine vasopressin (DDAVP - desmopressin) uygulanması gerekebilir (1). Burada DDAVP'nin etkisi Faktör VIII ve von Willebrand faktör salınımını 2-5 kat artırarak gösterir. Gerekirse trombosit transfüzyonu yapılabilir. Aspirin kullanılmaması, fotosensitivite varsa güneşten kaçınılması ve güneş gözlüğü kullanılması önerilebilir. Sunulan olgudaki üst gastrointestinal kanama beşinci kez tekrarlanmış olmakla birlikte, DDAVP veya cerrahi prosedür gerekmeden kısa sürede durdurulabildi.

KAYNAKLAR

1. Iannello S, Fabbri G, Bosco P, et al. A clinical variant of familial Hermansky-Pudlak syndrome. *Med Gen Med* 2003;5:3.
2. Poddar R K, Coley S, Pavord S. Hermansky-Pudlak syndrome in a pregnant patient. *Br J Anaesth* 2004; 93:740-2.
3. Di Pietro SM, Dell'Angelica EC. The cell biology of Hermansky-Pudlak syndrome: Recent advances. *Traffic* 2005; 6: 525-33.
4. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998; 338: 1258-64.
5. 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.
6. Witkop CJ, Krumwiede M, Sedano H, White JG. Reliability of absent platelet dense bodies as a diagnostic criterion for Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Hematol* 1987;26:305-11.
7. Huizing M, Anikster Y, Fitzpatrick DL, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 3 in Ashkenazi Jews and other non-Puerto Rican patients with hypopigmentation and platelet storage-pool deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;69:1022-32.
8. Huizing M, Fitzpatrick DL, Jeong AB, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 3 in Ashkenazi Jews and other non-Puerto Rican patients with hypopigmentation and platelet storage-pool deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1022-32.