



Trombosit işlev bozukluğunun nadir bir nedeni: Hermansky-Pudlak sendromu

A rare cause of thrombocyte dysfunction: Hermansky-Pudlak syndrome

Nihal Özdemir¹, Emre Çelik¹, Zafer Başlar², Tiraje Celkan¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Hemostaz Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Özet

Hermansky-Pudlak sendromu (HSP) okulokutanöz albinizm ve trombosit agregasyon bozukluğu ile belirgin otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Klinik tablo oldukça değişkendir ve hastalar farklı yakınmalarla başvurabilir. Çocukluk çağında vücutta morluklar başlar; burun kanaması, cerrahi sonrası kanama, diş eti kanamaları görülebilir. Bu yazıda kliniğimizde HSP tanısı alan üç olgu sunuldu. Sonuç olarak göz bulguları ve albinizm olan her hastada eşlik eden kanama bozukluğu tarif edilmiyor bile olsa HPS düşünülmelidir. Kanama bulguları hafif veya farkedilmemiş olabilir. Trombosit agregasyon testlerinde ikinci dalganın yokluğu tanıyı destekler.

(Türk Ped Arş 2014; 49: 163-6)

Abstract

Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) is an autosomal recessive disease characterized with oculocutaneous albinism and platelet aggregation disorder. The clinical picture is highly variable and patients may present with different complaints. Ecchymoses usually develop in childhood; epistaxis, postoperative hemorrhage and gingival bleeding may be observed. Here we present 3 patients who were diagnosed with HPS in our clinic. In conclusion, HPS should be considered in all patients with ocular findings and albinism even though bleeding disorder is not described. Bleeding findings may be mild or unrecognized. Absence of secondary wave in platelet aggregation tests supports the diagnosis. (Türk Ped Arş 2014; 49: 163-6)

Anahtar Kelimeler: Hermansky-Pudlak sendromu, kanama bozukluğu, trombosit işlev bozukluğu

Key words: Hermansky-Pudlak syndrome, bleeding disorder, thrombocyte dysfunction

Giriş

Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ilk defa Hermansky ve Pudlak tarafından 1959 yılında tanımlanan ve okulokutanöz albinizm ve trombosit agregasyon bozukluğu ile belirgin otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır (1). Sıklığı 500 000-1 000 000'da bir arasında değişmektedir ancak özellikle İsviçre Alplerinde ve Porto Rico'da çok sık görülür, bu bölgelerde sıklığı 1 800'de bir kadar artmıştır (2). Klinik yelpazesi oldukça geniş bir hastalıktır ve farklı tablolarda karşımıza çıkabilir (3). Bir uçta ileri derecede okulokutanöz albinizm olan hastalarda beyaza yakın saç ve mavi göz vardır, diğer uçta saç ve göz rengi tamamen normal kişiler tanı alabilir. Açık cilt rengi, çiller, kirpiklerde hipertrikoz görülebilir. Göz muayenesinde azalmış görme keskinliği, horizontal nistagmus, iris ve fundus hipopigmentasyonuna bağlı fotofobi olabilir. Kanama sıklığı ve ağırlığı da değişkenlik gösterir. Çocukluk çağında vücutta morluklar başlar; burun kanaması, cerrahi sonrası kanama, diş eti kanamaları diğer bulgulardır (3). Daha ileri yaşlarda doğum sırasında kanama veya uzamış menstrüel kanamaya neden olabilir. Akciğerde fibroz, granülatöz kolit ve nadiren de nötropeni daha az görülen ciddi sorunlardır. Farklı yakınmalarla değişik kliniklere başvuran ve tarafımıza gönderilen üç olgu bölümümüzde HPS tanısı aldı.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nihal Özdemir, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: gnozdemir@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.06.2012 **Kabul Tarihi / Accepted:** 01.10.2012

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.1071



Resim 1. Olgu 3'ün ve annesinin resmi

Olgular

Olgu 1

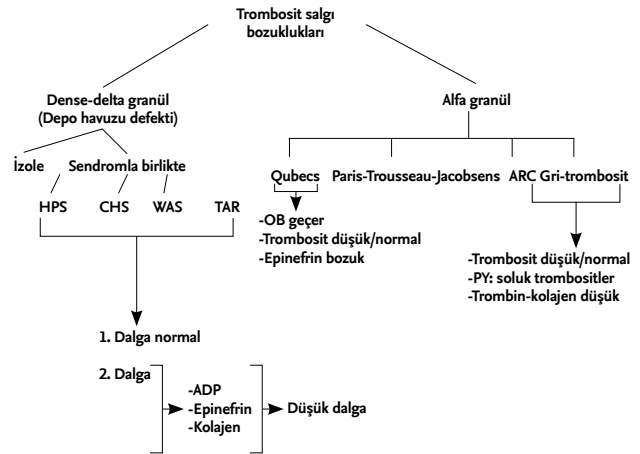
Üç yaşında kız hasta, okulokutanöz albinizm nedeniyle göz bölümünde izlemdeydi. Hasta özellikle bir yaşından sonra ortaya çıkan tekrarlayan enfeksiyonları (üst solunum yolu enfeksiyonu) nedeniyle immünoloji bölümünde tetkik edilmekteydi. Tekrarlayan enfeksiyon nedeni olarak Chediak-Higashi ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi. Anne ve baba arasında akrabalık olan hastanın kanama öyküsü sorgulandığında kolay morarma yakınması olduğu öğrenildi, ciddi bir kanaması olmamıştı. Kan sayımında, pıhtılaşma testlerinde ve düzenli biyokimyasal tetkiklerinde özellik saptanmadı. Periferik yayması Chediak-Higashi ile uyumlu bulunmadı ancak soluk trombositler izlendi. Kolay morarma, albinizm, tekrarlayan enfeksiyon yakınması da düşünülerek trombosit agregasyon testleri istendi. Trombosit agregasyon testinde epinefrin ile düşük dalga görüldü. Ristosetin ve kolajen yanıtı normal idi. Hastaya bu bulgularla HPS tanısı konuldu.

Olgu 2

Dokuz yaşında kız hasta dört yaşından itibaren vücudunda yaygın ekimozları ve burun kanaması nedeni ile izlendiği dış merkezde yapılan tetkiklerinde kanama zamanı uzun (10 dak) bulunması üzerine merkezimize von-Willebrand faktör (vWF) eksikliği tanısı ile yönlendirilmişti. Kan sayımı, pıhtılaşma testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ve düzenli kan biyokimyası normaldi. Anne ve baba arasında akrabalık olan hastanın fizik muayenesinde nistagmus saptandı. Saç rengi anne ve babasından bağımsız olarak açık renkti. Göz muayenesinde albinoid fundus saptanan hastada hafif kanama öyküsü ve oküler albinizm bulguları ile HPS ön tanısı konuldu. Trombosit agregasyon testlerinde epinefrin ile düşük dalga görüldü, kolajen ve diğer agonistlerle yanıtı normal idi. Hasta halen kliniğimizde izlenmektedir.

Olgu 3

Altı yaşında kız hastanın, üç yaşından beri vücudunda ekimozları ve bacak ağrısı nedeniyle romatoloji bölümünde tetkik edilirken anemisi saptanması üzerine hemolitik anemi düşünülerek tarafımıza yönlendirilmişti. Anne ve baba ara-



Şekil 1. Trombosit salgı bozuklukları

HPS: Hermansky-Pudlak sendromu; CHS: Chediak-Higashi sendromu; WAS: Wiscott-Aldrich sendromu; TAR: radius yokluğu ile birlikte trombositopeni; ARC: artrogripoz-renal disfonksiyon-kolestaz; OB: otozomal baskın; PY: periferik yayma; ADP: adenosin difosfat

sında akrabalık olan hastanın fizik bakısında saç rengi açıktı ve gözlerde nistagmus saptandı (Resim 1). Tetkiklerinde demir eksikliği anemisi bulundu. Göz muayenesinde her iki fundusta hipopigmente alanlar saptanan hastaya trombosit agregasyon testi yapıldı. Adenosin difosfat (ADP) ve epinefrinle gecikmiş ikinci dalga görülen hastaya tetkikleri sonrasında HPS tanısı konuldu.

Tartışma

Hermansky Pudlak sendromu, bir trombosit depo havuzu hastalığıdır. Trombosit depo havuzu hastalıkları heterojen bir grup hastalıktan oluşur, ancak hepsinde salınımla ilişkili agregasyon bozukluğu vardır (Şekil 1) (4). Trombositler içinde normalde alfa ve delta olmak üzere iki çeşit granül bulunur. Alfa granüller içinde faktör V, vWF ve fibrinojen de olduğundan bunların özgül eksikliklerinde de bir miktar agregasyon bozukluğu görülür. Sadece alfa granül havuzunda eksiklikle ilişkili hastalıklar; gri-trombosit sendromu, Quebec trombosit bozukluğu ve artrogripoz-böbrek işlev bozukluğu-kolestaz (ARC) sendromudur. Gri-trombosit sendromunda trombositler hafif büyüktür, trombositopeni gözlenebilir. Trombosit agregasyon testinde genellikle trombin veya kolajenle ilişkili agregasyon bozulmuştur. Quebec trombosit bozukluğu otozomal baskın geçiş gösterir. Hastalarda bazen trombositopeni olabilir, trombosit agregasyon testinde tipik olarak epinefrin yanıtı bozuktur. Delta ya da diğer adı ile "dense" granüller ADP, adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum ve serotonin içerir, görevleri ilk olarak hemen boşalmak ve trombositlerin ikinci agregasyon yanıtını uyarmaktır. Delta granül bozuklukları; HPS, Chediak Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve Wiskott-Aldrich sendromudur. Bu grup hastalıklarda pigment bozuklukları tipiktir. Chediak Higashi sendromunda immün yetersizlik ve ilerleyici nörolojik bozukluk görülür. Tanı koydurucu bulgusu, trombosit dahil granül içeren çeşitli hücre-

lerde dev inklüzyon cisimciklerinin görülmesidir. Griscelli sendromu olan hastalarda kısmi albinizm ve gümüş rengi saç görülür. Değişik alt tiplerinde nörolojik sorunlar ve/veya ciddi immün yetersizlik görülür. Wiskott-Aldrich sendromu X'e bağlı çekinik geçiş gösteren bir hastalıktır, trombositopeni, ekzema ve immün yetersizlik klasik bulgularıdır. Delta granül hastalıklarında trombosit agregometresinde birinci dalga normaldir ancak delta granüllerin eksikliğine bağlı olarak ADP, kolajen, epinefrin ve/veya araşidonik asitle agregasyonda ikinci dalga eksikliği vardır.

Trombositlerin elektron mikroskopisinde delta granüllerin yokluğu tipik olarak HPS'de görülür ve klinikle birlikte HPS'de diğer salınım bozukluklarından ayırmada kullanılır. Otozomal çekinik bir hastalık olduğu için akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde daha fazla görülür. Bizim üç olgumuzda da anne ve baba arasında akrabalık vardı. Hastalarda klinikte okulokutanöz albinizm, fotofobi, rotatuar nistagmus, görme keskinliğinde azalma (albinizme bağlı olarak) görülür. Hastalar genellikle çocukluk çağında hafif kanama bulgularıyla başvururlar. Kanamalar diğer trombosit işlev bozukluklarında olduğu gibi mukozal kanama, cerrahi veya diş çekimi sonrası kanama şeklindedir. Yine HPS'yi diğer kanama bozukluklarından ayırmak için protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve trombositlerin normal olması önemlidir, kanama zamanı uzamıştır. Trombosit agregasyon testinde ADP ve epinefrinle birinci dalga normal iken, ikinci cevap gecikmiş veya hiç yoktur. Düşük konsantrasyonlarda kolajene yanıt azalmışken artan kolajen konsantrasyonlarında yanıt normal veya normale yakındır. İkinci dalga trombositlerin agregasyonundan sorumlu delta granüllerin yokluğu nedeniyle bozulmuştur. Ancak delta granül eksikliği hastalıklarında trombosit işlev testlerinde çok farklı sonuçlar elde edilebilir, tamamen normal testten, normal ADP agregasyonu, azalmış epinefrin ve kolajen agregasyonu; anormal ADP ve epinefrin, normal düşük doz kolajen yanıtı; azalmış epinefrin yanıtı normal ADP ve düşük doz kolajen yanıtı gibi bulgular bulunabilir. Bizim üç olgumuzda da epinefrinle azalmış ikinci dalga görülürken ADP yanıtı değişken olarak normal ve azalmış bulundu. Tanıyı kesinleştirmek için elektron mikroskop çalışması gerekmektedir. Tipik klinik bulgular ile birlikte trombosit işlev testlerinde bozukluk olan hastalarda HPS tanısı konulabilir. Biz de hastalarımızda tanıyı klinik olarak koyduk ve trombosit agregasyon testi ile destekledik.

Bilinen sekiz farklı HSP geni vardır (HPS1-HSP8) ve her biri farklı bir fenotiple ilişkilidir. (5). Hermansky-Pudlak sendromu tip 1 en sık görülen alt tiptir ve aynı zamanda en ciddi fenotipe neden olur, 10q23 kromozom defekti nedeniyle ortaya çıkar. Kanama, akciğer fibrozu ve kolit sıklıkla görülür. Kanama şiddeti olgularda değişkenlik gösterir. İris, koroid ve retina pigmentasyonu değişen miktarlarda azalmıştır ve cilt pigmentasyonu ile uyum göstermez. Cilt ve saç pigmentasyonu yine hastalarda geniş ölçüde değişkenlik gösterir ve ilginç olarak hastanın yaşı ilerledikçe saç ve ciltte koyulaşma

görülebilir. Diğer tipler genellikle daha hafif seyredir. Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 hastalarında nötropeni ile doğal öldürücü hücrelerde azalma ve özellikle üst solunum yolu olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. Literatürde çok az sayıda olgu bildirilmiştir. Bizim ilk olgumuzda da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü vardı ancak hiç nötropeni saptanmamıştı. Bu hastada doğal öldürücü hücrelerin değerlendirilmesi ve genetik test yapılamadığından alt tip tam olarak belirlenemedi. Yine HPS tip 2'de kalça çıkığı, denge-sizlik gibi nörolojik bulgular ve ileti tipi işitme kaybı olabilir. Olgumuzda bu bulguların hiçbiri yoktu. Literatürde bir hastada da hemofagositik lenfositosis bildirilmiştir (6). Tip 2'den AP3B1 geni sorumludur. Hermansky-Pudlak sendromu tip 3 genellikle daha hafif seyredir. Bazı hastalarda göz dışı bulgular o kadar hafiftir ki hastalar yıllar boyunca sadece oküler albinizm tanısı ile izlenebilirler. Bütün hastalarda kanama özellikle de epistaksi öyküsü vardır. Yine bizim ikinci olgumuzda cilt hipopigmentasyonu çok hafifti. Tip 4 hastalarında diğer alt gruplarda olduğu gibi hipopigmentasyon değişen düzeylerde olabilir. Hepsinde olmasa da bir çoğunda trombosit işlev bozukluğu vardır. Hayatı tehdit eden pulmoner fibroz sadece tip 1 ve tip 4 hastalarında görülür; tip 3, 5 ve 6'da görülmez. Tanımlanan tip 5 hastaların hepsinde nistagmus vardır. Hepsinde kolay morarma ve trombosit işlev bozukluğu gösterilmiştir. Yine ilginç olarak HPS tip 5 hastalarında serum kolesterol ve trigliseritleri yüksektir. Bizim üç olgumuzda da kan yağları normal sınırlardaydı. Tip 6'lı çok az sayıda hasta bildirilmiştir, kanama ve albinizm hepsinde vardır. Diğer tipler çok nadirdir. Hermansky Pudlak sendromunun farklı klinik bulguları melanozom, trombosit granülleri ve tip 2 alveolar hücrelerin lamellar parçaları gibi lizozomla ilişkili organellerinde işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Melanozomlarda bozukluk okulokutanöz albinizm ve görme bozukluğuna, trombosit granüllerindeki bozukluk trombosit agregasyon bozukluğuna ve alveolar hücrelerdeki pulmoner fibroza neden olur. Pulmoner fibroz patojenezinde aynı zamanda yine lizozomlardaki bozukluk nedeniyle biriken lipit-protein kompleksi seroid lipofuksininde rol aldığı düşünülmektedir. Klinik olarak belli mutasyonlar sekans analizi ile saptanabilir (HPS1, AP3B1 (HPS2), HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 (HSP7) ve BLOC1S3 (HPS8)).

Hermansky Pudlak sendromunun bilinen bir tedavisi yoktur; diş çekimi, cerrahi ve doğum sırasında olan kanamalar trombosit verilerek kontrol edilebilir (7). Desmopresin koruyucu tedavi olarak kullanılabilir. Rekombinan faktör VIIa'nın kullanımı ile ilgili olgu sunumları bildirilmiştir (8). Kanamada kriyopresipitat kullanılabilir, içeriğindeki vWF ve diğer mikrotrombosit parçacıklarının faydalı olduğu düşünülmektedir. Aspirin gibi trombosit işlevlerini bozabilecek ilaçlardan kaçınılmalıdır. Görme keskinliği ile ilgili bozukluklar oküler albinizmden kaynaklandığından düzeltilmesi mümkün değildir. Strabismus için cerrahi kozmetik nedenlerle düşünülebilir. Hipopigmentasyon nedeniyle güneşten korunulması önemlidir, cilt kanseri bu hastalarda daha sık görülmektedir.

Akciğer fibrozu en ciddi sorundur. Genellikle 4-5. dekada dilimde ortaya çıkar ve ölüm oranı yüksektir. Akciğer fibrozunun tek tedavisi akciğer naklidir ancak eşlik eden kanama sorunu nedeniyle uygulanması zordur (9). Steroidin faydası gösterilememiştir. İzlemede hastalara yıllık olarak göz muayenesi, cilt muayenesi (premalin ve malin cilt lezyonları açısından), 20 yaşından sonra akciğer işlev testleri ve kolit bulguları açısından sorgulama yapılmalıdır.

Sonuç olarak, HPS nadir görülen bir doğuştan kanama bozukluğudur. Tanı esas olarak klinik olarak konulur. Göz bulguları ve albinizm olan her hastada eşlik eden kanama bozukluğu tarif edilmiyor bile olsa HPS düşünülmelidir. Kanama bulguları hafif veya farkedilmemiş olabilir. Trombosit agregasyon testlerinde ikinci dalganın yokluğu tanıyı destekler.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.Ö., T.C.; Denetleme - T.C.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.Ç.; Analiz ve/veya yorum - Z.B., T.C.; Literatür taraması - N.Ö.; Yazıyı yazan - N.Ö.; Eleştirel İnceleme - T.C., H.Ş.; Diğer - Z.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.Ö., T.C.; Supervision - T.C.; / Data Collection and/or Processing - E.Ç.; Analysis and/or Interpretation

- Z.B., T.C.; Literature Review - N.Ö.; Writer - N.Ö.; Critical Review - T.C., H.Ş.; Other - Z.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. *Blood* 1959; 14: 162-9.
2. Witkop CJ, Nunez Babcock M, Rao GH, et al. Albinism and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R* 1990; 82: 333-9.
3. Hurford MT, Sebastiano C. Hermansky-Pudlak syndrome: Report of a case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 550-4.
4. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost* 2008; 99: 253-63.
5. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 19-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Enders A, Zieger B, Schwarz K, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 2006; 108: 81-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Van Dorp DB, Wijermans PW, Meire F, Vrensen G. The Hermansky-Pudlak syndrome. Variable reaction to 1-desamino-8D-arginine vasopressin for correction of the bleeding time. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990; 11: 237-44. [\[CrossRef\]](#)
8. Del Pozo Pozo AI, Jimenez-Yuste V, Villar A, Villar A, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Successful thyroidectomy in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome treated with recombinant activated factor VII and platelet concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 551-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Lederer DJ, Kawut SM, Sonett JR, et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with Hermansky-Pudlak syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1697-9. [\[CrossRef\]](#)