

Hermansky-Pudlak Sendromlu Bir Olguya ait Klinik Özellikler

Adem Türk (*), Sami Fidan (**), Yusuf Uzun (**), Şafak Ersöz (***)

ÖZET

Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) okülökutanöz albinizm, kanama diatezi, seroide benzer anormal lipofuskin pigmentinin dokularda birikimiyle ortaya çıkan sistemik komplikasyonları içine alan nadir görülen bir otozomal resesif hastalıktır. Bu çalışmada gastroenterolojik problemleri nedeniyle kliniğimize kabul edilen 19 yaşındaki HPS'li bir kadın olguyu sunmaktayız. Olgunun kolonoskopik ve patolojik incelemeleri granülomatöz kolit ile uyumluydu. Aynı zamanda olgunun okülökutanöz albinizm ve trombosit fonksiyon bozukluğuna ait klinik bulguları mevcuttu. Ayrıca optik koherens tomografi incelemesinde bilateral foveal hipoplazi saptandı. Biz bu çalışmada bahsedilen olguyu sunduk ve yapılan önceki çalışmalar ışığında HPS'nin teşhis ve tedavisini tartıştık.

Anahtar kelimeler: Albinizm; görme bozukluğu; Hermansky-Pudlak sendromu; trombosit fonksiyon testleri

SUMMARY

Clinical Features of a Case with Hermansky-Pudlak Syndrome

Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) is a rare autosomal recessive disorder consisting of oculocutaneous albinism, bleeding diathesis, and systemic complications associated with the deposition of an abnormal ceroid-like lipofuscin pigment in the tissues. In this study, we report a 19 year old female HPS case who was admitted to our clinic due to her gastroenterological problems. Her colonoscopic and pathological investigations were consistent with granulomatous colitis. She had also clinical findings of oculocutaneous albinism and platelet dysfunction. Furthermore, optical coherence tomography investigation yielded bilateral foveal hypoplasia. In this study, we presented the case and discussed the diagnosis and treatment of HPS with reference to previous studies.

Key words: Albinism; Hermansky-Pudlak syndrome; platelet function tests; vision disorders

Giriş

İlk kez 1959 yılında tanımlanan Hermansky-Pudlak sendromu (HPS), otozomal resesif kalıtım özelliği sergileyen genetik bir hastalıktır (1,2). Hastalıkta çoğunlukla hücre içi membran ve protein geçişkenliğini düzenleyen genlerle ilgili mutasyonlar bulunmaktadır. Bu genlerin kodladığı proteinlerdeki sorunlar pigment hücreleri, trombosit, T hücreleri, nötrofil ve akciğerdeki tip II epitel hücreleri gibi bazı özelleşmiş salgılayıcı hücrelerdeki organellerde fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Etkilenen bireylerde hastalığın fenotipik özellikleri sadece belirli hücrelerde bulunsa da diğer tüm dokularda da HPS genlerinin ekspresse olduğu tespit edilmiştir (3). Oldukça nadir görülen hastalığın günümüze kadar insanlarda sekiz farklı gen türü tanımlanmıştır ve klinik özellikleri genetik özelliklere dayalı olarak farklılık sergileyebilmektedir. HPS çatısı altında toplanan hastalıkların ortak klinik özellikleri okülökutanöz albinizm mevcudiyeti, trombosit disfonksiyonuna bağlı gelişen kanama diatezi ve dokulardaki amorf yapıdaki lipid-protein kompleksi olan seroid lipofuskin birikimidir (2-6). HPS'li olgularda ayrıca pulmoner fibrozis, Crohn hastalığını andıran tarzda granülomatöz kolit, böbrek yetmezliği, granülomatöz gingivit, kardiyomiyopati gibi ek sorunlar da gelişebilmektedir (2,7-9).

Olgu Sunumu

Olgunun özgeçmişinde 18 yaşında iken makatta yanma ve akıntı şikayetleri ile başvurduğu genel cerrahi polikliniğinde anal fistül tanısı konulması mevcuttu. Yaklaşık altı aylık medikal tedaviye rağmen şikayetleri giderek artan olguya daha sonra cerrahi drenaj ve sol subtotal kolektomi yapılarak kolostomi açılmıştı. Ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde kolon mukozasında fissür benzeri ülserasyon ve tüm

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Trabzon

** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye AD, Trabzon

***Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Trabzon

Ayrı basım isteği: Dr. Adem Türk, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 61080, Trabzon

E-mail: doktoradenturk@yahoo.com

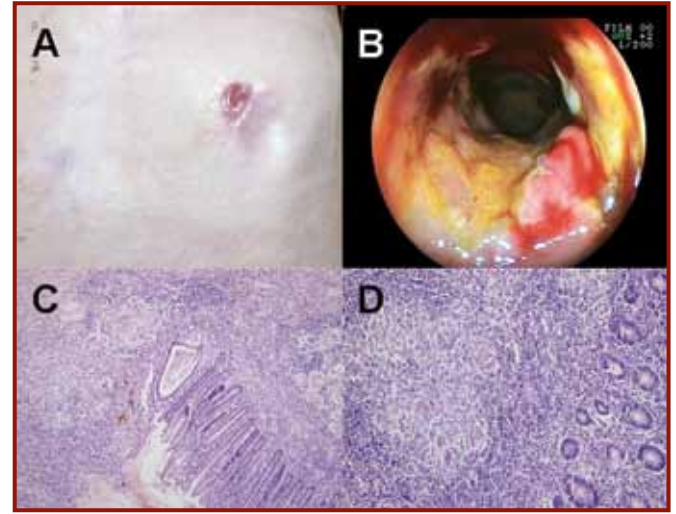
Makalenin geliş tarihi: 16.06.2011 • **Kabul tarihi:** 05.06.2012 • **Çevrim içi basım tarihi:** 27.06.2013

kolon katlarında yaygın epitelioid histiositler, bazıları Langhans, bazıları ise distrofik kalsifikasyon içeren Schaumann benzeri multinükleer dev hücreler içeren granümatöz iltihabi reaksiyon izlenmişti (Şekil 1A-D). Bu bulguların Crohn benzeri granümatöz koliti destekler nitelikte bulunması üzerine mesalamine (3x1 gr), prednizolon (1x32 mg) ve azatiopirin (2x50 mg) tedavisi başlanılmıştı. Yaklaşık bir yıl boyunca kolostomisi açık kalan ve medikal tedavi almasına rağmen şikayetleri devam eden olgunun kendi isteği üzerine kolostomisi kapatılarak medikal tedaviye devam edilmişti. Kolostomi kapatıldıktan yaklaşık bir ay sonra operasyon bölgesinde karın cildine fistül (Şekil 1A-D) gelişen hastanın batin muayenesinde sol alt kadranda hassasiyet ve perine muayenesinde ise 4-5 adet fistül ağzı izlenmesi üzerine olgu ileri tetkik ve tedavi için gastroenteroloji polikliniğimize sevk edilmişti.

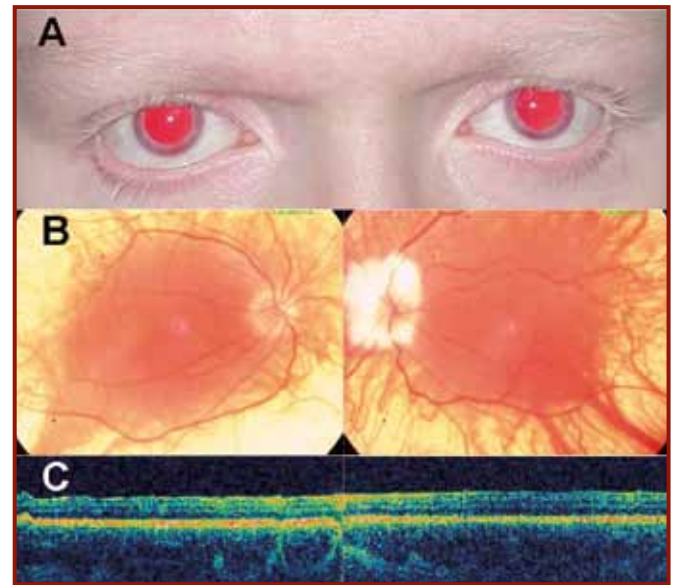
Yukarıda bahsedilen öyküyle kliniğimize başvuran olgunun laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin değeri 8.8 gr/dL, lökosit sayısı 7.800/ μ L trombosit sayısı 680.000/ μ L, protrombin zamanı 14.1 saniye, kısmi tromboplastin zamanı 32.3 saniye ve kanama zamanı 16 dakika idi. Çalışılan trombosit fonksiyon testlerinde adenosin difosfat (ADP) ve epinefrine yetersiz cevap mevcuttu. Gaita incelemesinde gizli kan pozitif olup parazit saptanmamıştı. Çekilen batin tomografisinde rektum ve sigmoid kolonda diffüz duvar kalınlaşması, solda parakolik sahada 2x1 cm boyutunda abse ile uyumlu koleksiyon ve koleksiyondan sol alt abdomen lateral kesiminden cilde uzanan fistül yapısı görüldü. Olgunun yapılan kolonoskopisinde rektum ile sigmoid kolon mukozasında derin ülserler ve sigmoid kolonda fistül girişi izlendi (Şekil 1A-D). Terminal ileum ve diğer kolon segmentleri normaldi. Olguya perkütan apse drenajı yapılarak iki ay süreyle metranidazol (3x250 mg) ve siprofloksasin (2x500 mg) tedavisi verildi. Perianal ve enterokutanöz fistül nedeniyle genel cerrahi ile konsulte edilen hastaya operasyon önerilmedi. Azatiopirin ve antibiyoterapiye rağmen remisyon sağlanamayan hastaya infliksimab (5 mg/kg) tedavisi başlandı. Toplam altı kür infliksimab tedavisi verilmesine rağmen olguda anlamlı bir klinik ve endoskopik düzelme elde edilemedi.

Olgunun gastroenterolojik şikayetleri dışında ek olarak açık cilt ve saç rengi mevcuttu. Ayrıca olgunun göz muayenesinde pandüler tarzda horizontal nistagmusu bulunmaktaydı. Refraksiyon kusuru sağda +1.50 +3.00 109°, solda +2.75 +3.00

71° olan olgunun tashihli görme keskinlikleri her iki gözde de 0.1 düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede depigmente kaş ve kirpik yapısı yanı sıra iriste translüminasyon defekti tespit edilen olgunun oftalmoskopik incelemesinde her iki gözde büyük koroideal damarların seçilebilmesine olanak veren retinal pigment yokluğu ve foveal hipoplazi mevcuttu. Çekilen maküler optik koherens tomografi incelemesinde foveal çukurluğun bulunmadığı her iki gözde de görülerek foveal hipoplazi ayrıca teyit edilmiş oldu (Şekil 2A-C).



Şekil 1. Olguda gelişen enterokutanöz fistül (A), kolonoskopide seçilen rektosigmoid bölgedeki derin ülserle lezyonlar (B), patolojik kesitlerde fissure ülser ve granülom yapıları (HEX100) (C) ve submukozal alanda yoğun lenfositik infiltrasyonun içerisinde granülom yapıları (HEX200) seçilmekte (D).



Şekil 2. Olgunun her iki gözüne ait klinik bulgular: Kaş ve kirpiklerde depigmentasyon, iriste translüminasyon defekti (A), fundus muayenesinde yaygın retina pigment yokluğunda rahatça seçilebilen koroideal damarlar ve iyi gelişmemiş foveal çukurluk (B), foveadan geçen optik koherens tomografi kesitlerinde foveal çukurluğun gelişmemiş olduğu objektif olarak izlenilmekte (C).

Yukarıda bahsedilen gastroenterolojik, patolojik, laboratuvar, cilt ve göz bulgularına dayanılarak olguya HPS tanısı konuldu. Anne-babasında akraba evliliği öyküsü bulunmayan olgunun diğer aile bireylerinde de benzer klinik bulgular mevcut değildi. Hasta halen kliniğimizde takip ve tedavi edilmektedir.

Tartışma

Genetik bir hastalık olan HPS melanozom, trombosit dens granülleri ve lizozomları içine alan birkaç hücre içi organeli etkilemek yoluyla pigmentasyon kaybı, kanama diatezi ve bazı dokularda seroid lipofuskin birikimi şeklinde klinik bulgulara yol açmaktadır (4,10).

HPS'li olguların ilk klinik bulgularını genellikle erken çocukluk döneminde ciltte oluşan ekimotik lezyonlar, epistaksis, gingival kanama ve cerrahi müdahalelerdeki aşırı kanamalar oluşturmaktadır (5,11). Hastalıkta protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı normalken, kanama zamanında uzama görülmektedir. Hücre içi organel olan dens granüllerin içeriğinde yer alan serotonin, kalsiyum, fosfat ve adenin nükleotitlerin salınımı trombositlerin agregasyonuna ve pıhtı oluşumuna katkı sağlamaktadır. Hastalıkta görülen kanama diatezi trombositlerde yer alan bu dens granüllerin yokluğunda gelişen trombosit disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bu yüzden HPS'li olgularda agregasyon yanıtları düşük olan, normal ya da artmış sayıda trombosit bulunmaktadır. Elektron mikroskopik incelemede trombosit içindeki dens granüllerin görülmemesi HPS tanısını teyit etmektedir (9,12). Sunduğumuz olguda uzamış kanama zamanıyla birlikte artmış trombosit sayısı bulunmaktaydı. Ayrıca olgumuzun trombosit fonksiyon testleri de bozuk bulunmuştu.

Hastalıkta görülen okülokutanöz albinizm tirozinaz pozitif diğer albinizmlerde olduğu gibidir. Hipopigmentasyon saç, cilt ve gözü birlikte etkilemektedir (13). Cilt bulguları pigmentasyonun hiç olmamasından normale kadar uzanan geniş bir yelpaze çizmektedir (2,9). Sunduğumuz olgunun saç, cilt ve gözlerinde belirgin bir hipopigmentasyon mevcuttu.

HPS'de çeşitli göz sorunları da olaya eşlik etmektedir. Embriyonik gelişim esnasında nöral krest hücrelerinin göçündeki ve pigmentasyonundaki sorundan kaynaklandığı düşünülen bu sorunlar her iki gözde kalıcı görme azlığına yol açmaktadır. HPS'de

eşlik eden göz sorunları arasında iristeki pigmente hücrelerin düzensizliğine bağlı olarak gelişen translüminasyon defekti, retina pigment epitelindeki sorunlar nedeniyle ortaya çıkan soluk fundus görüntüsü, foveal çukurluğun gelişmemesi (foveal hipoplazi), stafilom, şaşılık, horizontal nistagmus, fotofobi, refraksiyon kusuru ve 0.1 düzeylerinde kalan düşük görme keskinliği sayılabilir (2,5,6,9,11,14,15). Olgumuzda stafilom ve şaşılık haricinde bahsedilen bu göz bulgularından tümü mevcuttu. Konuyla ilgili Izquierdo NJ ve ark. (16) tarafından yapılan bir çalışmada, ortalama yaşları 19.7 olan 55 HPS olgusunun göz bulguları incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, tüm olgularda düşük görme keskinliğiyle birlikte nistagmus, değişik iris pigmentasyon düzeyleri, retinal depigmentasyonla birlikte maküler hipoplazi ve ilave olarak 43 olguda şaşılık, üç olguda ise katarakt bulguları tespit edilmiştir (16).

Optik koherens tomografi (OKT) invivo retinal histolojik kesitler verebilen ve oftalmolojideki kullanımı giderek yaygınlaşan yeni bir görüntüleme yöntemidir (17). Izquierdo ve ark. (18) içlerinde HPS'li olguların da bulunduğu okülokutanöz albinizmlilerde olgularda retinal OKT bulgularını incelemiş ve bu çalışmanın sonucunda, HPS'li olgulardaki foveal kalınlığı genel popülasyona göre daha yüksek bulmuşlardır. Bu bulguyu foveal çukurluğun bulunmayışına bağlayan Izquierdo ve ark. (18) yine aynı çalışmalarında okülokutanöz albinizmlilerde olgulardaki maküler hacim değerlerini ise genel popülasyona göre daha düşük bulmuşlardır. Izquierdo ve ark. (18) bu bulguyu retinal nükleer katmanın tam olarak gelişmemesiyle uyumlu bulmuşlardır. Bahsedilen tüm bu OKT bulguları Fulton ve ark. (19) tarafından yapılan histopatolojik bir çalışmada da ortaya konulmuştur. Sunduğumuz olguda da retinadaki morfolojik bozukluklar OKT incelemesi eşliğinde objektif bir biçimde ortaya konulmuştur.

HPS'li olgularda lizozomal seroid lipofuskinin birikimi neticesinde çeşitli dokularda ek problemler de gelişmektedir. Hastalığa eşlik edebilen fibrotik akciğer hastalığı orta yaşlarda ölüme neden olabilmektedir. Olguların yaklaşık %20'sinde ise Crohn benzeri granülomatöz kolit gelişmektedir (11,20,21). Ayrıca diğer albinizmlilerde olgularda olduğu gibi HPS'li olgularda da cilt kanserleri açısından artmış bir risk söz konusudur (2,11). Etkin bir tedavinin bulunmadığı HPS'deki tedavi eşlik eden klinik tablolara yönelik gerçekleştirilen semptomatik yaklaşımlardır (5,10).

Sunduğumuz olguda kolonoskopi ve patolojik incelemelerle teyit edilen granülomatöz kolit tablosu gelişmiş ve bu durum fistülizasyonla komplike bir hal almıştır.

HPS'ye eşlik eden granülomatöz kolitin tedavisinde son yıllarda infliksimab tedavisi gündeme gelmiştir. Konuyla ilgili Erzin ve ark. (22) tarafından yapılan bir çalışmada granülomatöz kolitli bir HPS sunulmuş ve bu çalışmada azatiopirin tedavisiyle yanıt alınamayan olgunun infliksimab tedavisine yanıt verdiği rapor edilmiştir. Grucela ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada ise, granülomatöz kolitli dört HPS olgusundan sadece ikisinin infliksimab tedavisine yanıt verdiği rapor edilmiştir. Sunduğumuz olguda da infliksimab tedavisine yanıt alınamamıştır.

Sonuç olarak okülökutanöz albinizmi bulunan olguların HPS'li olabileceği göz önünde bulundurulmalı, olgular kanama diatezi ve eşlik edebilecek diğer sistemik sorunlar açısından araştırılmalıdır.

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: 162-169.
2. Huizing M, Anikster Y, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic* 2000; 1: 823-835.
3. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: A disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 19-42.
4. Korswagen LA, Huizing M, Simsek S, Janssen JJ, Zweegman S. A novel mutation in a Turkish patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5. *Eur J Haematol* 2008; 80: 356-360.
5. Küçük N, Suher M, Koç E, Gülsoy R. Hermansky-Pudlak sendromlu bir olgu. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 168-170.
6. Tang J, Tsilou E, Caruso RC, Rubin B, Gahl WA. Bilateral staphylomas in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome. *Retina* 2005; 25: 99-100.
7. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, Denmark LW, Cox RP. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 20-23.
8. Shanahan F, Randolph L, King R, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: an immunologic assessment of 15 cases. *Am J Med* 1988; 85: 823-828.
9. Gradstein L, FitzGibbon EJ, Tsilou ET, Rubin BI, Huizing M, Gahl WA. Eye movement abnormalities in hermansky-pudlak syndrome. *J AAPOS* 2005; 9: 369-378.
10. Feng L, Novak EK, Hartnell LM, Bonifacino JS, Collinson LM, Swank RT. The Hermansky-Pudlak syndrome 1 (HPS1) and HPS2 genes independently contribute to the production and function of platelet dense granules, melanosomes, and lysosomes. *Blood* 2002; 99: 1651-1658.
11. Toro J, Turner M, Gahl WA. Dermatologic manifestations of Hermansky-Pudlak syndrome in patients with and without a 16-base pair duplication in the HPS1 gene. *Arch Dermatol* 1999; 135: 774-780.
12. 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: 305-311.
13. Çelebi H, Çelebi S, Elkıran T, Kükner AŞ, Köhle Ü. Oküler albinizmi ve kanama diatezi olan Hermansky-Pudlak sendromlu bir olgu. *Ret-Vit* 2006; 14: 63-66.
14. Simon JW, Adams RJ, Calhoun JH, Shapiro SS, Ingerman CM. Ophthalmic manifestations of the Hermansky-Pudlak syndrome (oculocutaneous albinism and hemorrhagic diathesis). *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 71-77.
15. Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ Jr, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology* 1988; 95: 545-554.
16. Izquierdo NJ, Townsend W, Hussels IE. Ocular findings in the Hermansky-Pudlak syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 191-200.
17. Türk A, Erdöl H, Karagüzel H, Akyol N. Merkezi kornea kalınlığı ölçümünde Stratus optik koherens tomografi ve ultrasonik biyomikroskopinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 962-969.
18. Izquierdo NJ, Emanuelli A, Izquierdo JC, García M, Cadilla C, Berrocal MH. Foveal thickness and macular volume in patients with oculocutaneous albinism. *Retina* 2007; 27: 1227-1230.
19. Fulton AB, Albert DM, Craft JL. Human albinism. Light and electron microscopy study. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 305-310.
20. Mahadeo R, Markowitz J, Fisher S, Daum F. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis in children. *J Pediatr* 1991; 118: 904-906.
21. Garay SM, Gardella JE, Fazzini EP, Goldring RM. Hermansky-Pudlak syndrome. Pulmonary manifestations of a ceroid storage disorder. *Am J Med* 1979; 66: 737-747.
22. Erzin Y, Cosgun S, Dobrucali A, Tasyurekli M, Erdamar S, Tuncer M. Complicated granulomatous colitis in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, successfully treated with infliximab. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 213-216.
23. Grucela AL, Patel P, Goldstein E, Palmon R, Sachar DB, Steinhagen RM. Granulomatous enterocolitis associated with Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2090-2095.