

## **Síndrome de Hermansky-Pudlak: relato de caso**

### **Hermansky-Pudlak Syndrome: case Report**

DOI:10.34119/bjhrv4n5-265

Recebimento dos originais: 05/09/2021

Aceitação para publicação: 13/10/2021

**Lorena da Silva Braz**

Endereço para correspondência: Rua X27 Qd Chacara 155, Residencial Cartagena, casa  
15. Sítios Santa Luzia. Aparecida de Goiânia  
CEP 74 922 690  
lorenabraz1@gmail.com

**Maurício Jorge Andrade Junior**

**Julia Bergamini Gomes**

**Jully Miranda Porto**

**Daysa de Carvalho Fonseca**

**Maria Alice Vieira de Freitas**

**Katia Caetano de Oliveira**

**Marcelo Ribeiro Faria**

**Raiza Santos Pires**

**Rejane Estrela Araujo**

**Renata do Couto Gontijo de Deus Vieira**

**Renato Machado Porto**

**Claudio Silva Santos**

**Gabriella Waldraff Teixeira**

**Hernani Lopes Santana**

#### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A síndrome de Hermansky-Pudlak é uma doença rara de origem autossômica recessiva, com baixas incidências mundialmente (1:1000000), exceto em Porto Rico, cuja incidência se aproxima de 1:1800. É composta por albinismo oculocutâneo, disfunção plaquetária e, em alguns quadros, há fibrose pulmonar, insuficiência

renal e colite. O diagnóstico é feito pela clínica, exames oftalmológicos e de contagem plaquetária, além de teste genético para avaliação do prognóstico. O tratamento baseia-se em abordagem multidisciplinar para melhoria da qualidade de vida, uma vez que ainda não há tratamento curativo. **APRESENTAÇÃO DO CASO:** Paciente, 2 anos, consultou-se com pediatra para avaliar quadro de dor abdominal, diarreia com sangue nas fezes e perda de peso progressiva há 2 meses, referindo também episódio prolongado de epistaxe após trauma local. Ao exame físico, nota-se albinismo oculo-cutâneo e ausculta pulmonar com estertores crepitantes em base. **DISCUSSÃO:** o recurso óptico mais adaptado foi o telescópio de Galilleu 2.8x. O tratamento da colite granulomatosa é feito através da terapia imunomoduladora, realizada no tratamento da doença de Crohn. Quando a doença se torna refratária ao tratamento com medicamentos, se realiza intervenções cirúrgicas como a Colectomia. **CONCLUSÃO:** Por se tratar de uma síndrome rara e de difícil diagnóstico é necessária uma melhor compreensão da patogênese da síndrome de Hermansky.

**Palavras-chave:** síndrome de Hermansky-Pudlak. Pediatria. Relato de caso.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hermansky-Pudlak syndrome is a rare disease of autosomal recessive origin, with low incidences worldwide (1:100000), except in Puerto Rico, whose incidence is close to 1:1800. It is composed of oculocutaneous albinism, platelet dysfunction and, in some cases, there is pulmonary fibrosis, renal failure and colitis. The diagnosis is made by the clinic, eye and platelet count exams, in addition to genetic testing to assess the prognosis. Treatment is based on a multidisciplinary approach to improve quality of life, as there is still no curative treatment. **CASE PRESENTATION:** Patient, 2 years old, consulted with a pediatrician to assess abdominal pain, diarrhea with blood in the stool and progressive weight loss for 2 months, also reporting a prolonged episode of epistaxis after local trauma. On physical examination, oculocutaneous albinism and pulmonary auscultation are noted with crackling rales at the base. **DISCUSSION:** the most adapted optical resource was the Galilleu 2.8x telescope. The treatment of granulomatous colitis is done through immunomodulatory therapy, performed in the treatment of Crohn's disease. When the disease becomes refractory to drug treatment, surgical interventions such as colectomy are performed. **CONCLUSION:** As it is a rare and difficult to diagnose syndrome, a better understanding of the pathogenesis of Hermansky syndrome is needed.

**Keywords:** Hermansky-Pudlak syndrome. Pediatrics. Case report.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) é uma doença rara de origem autossômica recessiva descoberta em 1959, através de dois pacientes adultos com diátese hemorrágica grave e hipopigmentação que foram atendidos pelos médicos Hermansky e Pudlak, que deram nome a doença.<sup>1</sup> Até o momento existem 10 subtipos genéticos HPS (1-10) descritos na literatura médica.

A HPS já foi identificada em variadas etnias do mundo, com prevalência mundial de 1 em 500.000 a 1.000.000 em indivíduos não porto-riquenhos, pois devido um efeito fundador específico, Porto Rico tem a maior prevalência de HPS, estimada em 1 em 1800 indivíduos.<sup>1</sup>

O quadro clínico é caracterizado por albinismo oculocutâneo, disfunção plaquetária e em alguns casos aparecimento de fibrose pulmonar, colite granulomatosa, além de distúrbios renais e cardíacos.<sup>2</sup> O diagnóstico pode ser feito pela clínica de albinismo oculocutâneo e distúrbio hemorrágico causado por disfunção plaquetária, associado a análise de microscopia eletrônica de plaquetas e teste genético que é recomendado para determinar o subtipo específico da doença.<sup>3</sup>

O tratamento precisa basear-se em cuidados de uma equipe de especialistas com abordagem multidisciplinar capaz de manter a melhor qualidade de vida possível ao paciente, uma vez que não existe, ainda, tratamento curativo.<sup>1</sup>

## 2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente, 2 anos, consultou-se com pediatra para avaliar quadro de dor abdominal, diarreia com sangue nas fezes e perda de peso progressiva há 2 meses, referindo também episódio prolongado de epistaxe após trauma local. Ao exame físico, nota-se albinismo oculo-cutâneo e ausculta pulmonar com estertores crepitantes em base.

## 3 DISCUSSÃO

A Síndrome de Hermanky Pudlak é uma doença extremamente rara que foi descrita pela primeira vez em 1959 por 2 médicos da Tchecoslováquia chamados Hermansky e Pudlak que deram desde então o nome à síndrome.<sup>4</sup> Eles descreveram dois adultos albinos na faixa etária de 40 anos com aumento do tempo de sangramento.<sup>5</sup>

Está constituída por dez desordens autossômicas recessivas conhecidas (HPS1 a HPS-10).<sup>6</sup> Albinismo oculocutâneo é um transtorno autossômico recessivo. A síndrome é descrita com uma quantidade baixa de grânulos plaquetário densos, esses grânulos são os responsáveis de armazenar ADP( Difosfato de adenosina), ATP( Trifosfato de adenosina), que geram a agregação secundária de plaquetas, quando estão diminuídos provocam a alteração hemorrágica levando a duração prolongada do tempo de sangramento.<sup>5</sup>

Os estoques de ceróides são armazenados principalmente nos pulmões, trato gastrointestinal, rins.<sup>7</sup> A manifestação clínica mais temida é o desenvolvimento de fibrose

pulmonar. A fibrose pulmonar costuma se apresentar mais frequentemente em pacientes entre 40 e 50 anos. É mais incidente nos subtipos HPS-1 e HPS-4.<sup>5</sup> A expectativa de vida dos pacientes está diretamente relacionada ao subtipo genético. Todos os pacientes que apresentarem o subtipo 1 irão desenvolver a doença. Nos outros subtipos a chance de adquirir a fibrose é variável. Dentre as complicações gastrointestinais a colite granulomatosa é a mais comum, ela se apresenta clinicamente de forma similar a colite da Doença de Crohn, com envolvimento irregular do intestino grosso, regiões da arquitetura normal da mucosa, abscessos de cripta e infiltração de células inflamatórias nas áreas envolvidas.<sup>8</sup>

Contudo, a disfunção renal, a colite e a fibrose pulmonar se associam a infiltração por depósitos de lisossomas de ceróide.<sup>9,10,11</sup> Tem a incidência de 1 caso para cada 500.000 a 1.000.000 a nível mundial. A maior parte dos pacientes se encontram no noroeste de Porto Rico em Arecibo-Aguadilla onde a consanguinidade é muito comum. A frequência encontrada lá é de 1 para 1.800.<sup>5,8,12</sup> As mulheres são afetadas na mesma proporção que os homens. Também foram identificados portadores da síndrome na Índia<sup>13</sup> e Reino Unido.<sup>14</sup>

A desordem mais comum e mais grave dentre os 10 subtipos é dada pelo HPS-1, por ter maior risco principalmente de fibrose pulmonar e é mais frequente na região noroeste de Porto Rico. O subtipo 2 e 10 se relacionam com neutropenia crônica e infecções recorrentes. O subtipo 3 é encontrado na região central de Porto Rico e o 4 na Europa.<sup>6,10,15</sup> Os demais subtipos são bem mais raros e com a gravidade reduzida.<sup>4,5</sup>

### **Quadro clínico**

A tríade clássica está composta pelo albinismo oculocutâneo, sangramento devido alteração plaquetária, e por complicações ocasionadas pelo acúmulo de lipossomas em diferentes órgãos, como a fibrose pulmonar, falência renal, colite granulomatosa e diminuição dos neutrófilos.<sup>5,16</sup> Os pacientes com albinismo oculocutâneo apresentam diminuição da acuidade visual e nistagmo<sup>5</sup>, além de astigmatismo e miopia.<sup>17,18,19</sup>

Os pacientes costumam apresentar epistaxe, sangramentos após cirurgia, parto e tratamentos odontológicos. As mulheres podem cursar com sangramento menstrual de maior fluxo.<sup>5</sup> Os sintomas da fibrose pulmonar incluem tosse não produtiva e dispnéia de esforço. O exame físico pode revelar estertores secos inicialmente nos campos pulmonares inferiores. Com a evolução da doença os pacientes começam a apresentar hipóxia associada ao exercício físico e com a progressão até quando está em repouso. Os sinais e sintomas

da colite granulomatosa são de cólica, dor abdominal, febre, perda de peso, diarreia sanguinolenta e fístula perianal.<sup>8</sup>

### **Diagnóstico**

Para estabelecer o diagnóstico, todo paciente com a síndrome necessita ter albinismo oculocutâneo (OCA) e o déficit plaquetário. O teste genético é recomendado para determinar os subtipos específicos por ter grande importância para o prognóstico. É de extrema importância a realização do exame ocular completo. O teste de transiluminação da íris é realizado com a ajuda do oftalmoscópio direto. Geralmente os pacientes com essa síndrome apresentam acuidade visual 20/200.<sup>20</sup> Para o diagnóstico definitivo é necessário a análise molecular. Atualmente já existem testes que podem ser realizados para o diagnóstico precoce, ainda na fase do pré natal como a amniocentese e a biópsia das vilosidades coriônicas.<sup>21</sup>

O defeito na agregação plaquetária pode ser diagnosticado cronometrando a agregação plaquetária e comparando com a normalidade usando estimulantes de plaquetas, como adenosina, adrenalina.<sup>22</sup> ou utilizando plasma fresco rico em plaquetas, no qual é analisado através de microscópio eletrônico que mostrará a diminuição ou ausência dos grânulos densos.<sup>23</sup>

O diagnóstico da fibrose pulmonar é confirmado através da tomografia computadorizada de alta resolução dos pulmões para permitir uma inspeção aproximada do interstício pulmonar. Podem ser encontrados opacidades em vidro fosco, cicatrizes e quando a doença está bem avançada pode cursar com perda do volume pulmonar e bronquiectasias. A biópsia pulmonar não está indicada devido o risco do paciente ter um sangramento.<sup>24</sup>

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Hermansky- Pudlak deve ser feito com outra síndrome chamada Chediak-Higashi que cursa com albinismo oculocutâneo, neutropenia, disfunção das células natural killer. Para o diagnóstico nesse caso é necessário a presença de grânulos gigantes nos neutrófilos.<sup>24</sup>

### **Tratamento**

Em um estudo realizado com dados de 77 pacientes albinos com idade entre 1 a 53 anos de idade no Instituto Benjamin Constant entre 2003 e 2014 mostrou que o recurso óptico mais adaptado foi o telescópio de Galileu 2.8x. Todos os pacientes referiram ganho de visão com os equipamentos. Os recursos ópticos auxiliaram na melhora da

função visual e na qualidade de vida dos pacientes com albinismo ocular. O estrabismo pode ser tratado com medidas óticas ou cirúrgica. Deve ser utilizada uma proteção ocular e a estimulação visual precoce através de óculos com lentes especiais que melhorarão a visão e irão reduzir a sensibilidade à luz.<sup>21`25</sup>

É de extrema importância a prevenção de queimaduras e do câncer de pele com o uso diário de protetor solar para a pele e lábios, usar roupas com mangas longas para cobrir e conseqüentemente proteger a pele. Fazer exames anuais com o dermatologista. A alteração hemorrágica pode ser tratada com transfusão de sangue ou plaquetas.<sup>5</sup>

Ultimamente estão utilizando a Desmopressina de forma profilática., além do fator VII ativado, levando a redução do tempo de sangramento. É necessário que não seja utilizado a aspirina.<sup>5</sup> O único tratamento eficaz da fibrose pulmonar, principalmente quando os casos estão em fases avançadas é o transplante desse órgão, porém recentemente em estudos randomizados duplo cegos controlados por placebos revelaram que um medicamento chamado Pirfenidone mostrou uma significativa diminuição na evolução da fibrose.<sup>5`26`27</sup>

O tratamento da colite granulomatosa é feito através da terapia imunomoduladora, realizada no tratamento da doença de Crohn. Quando a doença se torna refratária ao tratamento com medicamentos, se realiza intervenções cirúrgicas como a Colectomia.<sup>8</sup>

#### 4 CONCLUSÃO

A síndrome de Hermansky-Pudlak é uma doença autossômica recessiva incomum, que ocorre geralmente em uma idade jovem, caracterizada por albinismo cutâneo, disfunção plaquetária e demais manifestações clínicas associadas ao subtipo genético expressivo.

O diagnóstico consiste na associação da clínica de albinismo oculocutâneo e distúrbio hemorrágico por disfunção plaquetária, somados à análise de microscopia eletrônica de plaquetas e teste genético.

Devido a raridade e cronicidade da doença associadas a dificuldade no diagnóstico, uma melhor compreensão da patogênese da síndrome de Hermansky é muito importante.

Ao identificar esses pacientes, geralmente de prognóstico não favorável, é possível o desenvolvimento de terapias direcionadas ao conhecimento da síndrome a fim de fornecer uma melhor qualidade de vida para o paciente e um tratamento com abordagem multidisciplinar adequada.

## REFERÊNCIAS

- [1] Rojas WJ, Young RL. Hermansky–Pudlak Syndrome. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. Thieme Medical Publishers. 2020: 238-246.
- [2] Ramos B, Álvarez J, Sardinias S, Vásquez S. Síndrome de Hermansky-Pudlak. Revista de Hematología. 2019; 20( 1): 49-53.
- [3] El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-pudlak syndrome. Clinics in chest medicine. 2016; 37(3): 505-511.
- [4] Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 2007; 21:663-684
- [5] Hurford MT, Sebastiano C. Hermansky-Pudlak Syndrome: report of a case and review of the literature. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2008; 1:550-554.
- [6] Gahl WA, Huizing M. Hermansky-Pudlak syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington;1993.
- [7] Davies BH, Tuddenham EG. Familial Pulmonary Fibrosis Associated with Oculocutaneous Albinism and Platelet Function Defect A New Syndrome. QJM: An International Journal of Medicine. 1976 Apr 1;45(2):219-32.
- [8] Lee ACW, Poon KH, Lo WH, Wong LG. Chronic ulcerative gastroduodenitis as a first gastrointestinal manifestation of the Hermansky-Pudlak syndrome in a 10-year-old child. World Journal of Gastroenterology 2008;14:2939-2941
- [9] Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, Gahl WA. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24; [Updated 2021 Mar 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
- [10] Sandrok K, Bartsch I, Rombach N, Schmidt K, Nakamura L, Hainmann I, Zieger B et al. Compound heterozygous mutations in siblings with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1). Klin Padiatr 2010;3:168-174.
- [11] 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.
- [12] Depinho RA, Kaplan KL. The Hermansky-Pudlak syndrome. Report of three cases and review of pathophysiology and management considerations. Medicine. 1985;64(3):192-202.
- [13] Vincent LM, Adams D, Hess RA, Ziegler SG, Tsilou E, Golas G, et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 1 in patients of Indian descent. Molecular genetics and metabolism. 2009 Jul 1;97(3):227-33.

- [14] Hermos CR, Huizing M, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome type 1: gene organization, novel mutations, and clinical-molecular review of non-Puerto Rican cases. *Hum Mutat.* 2002;20(6):482.
- [15] Carmona-Rivera C, Golas G, Hess RA, 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. *Journal of investigative dermatology.* 2011 Dec 1;131(12):2394-400.
- [16] Ware J, Russel S, Ruggeri ZM. Generation and rescue of a murine model of platelet dysfunction: The Bernard-Soulier syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000; 97:2803-2808.
- [17] Bashour M, Hassanee K, Ahmed IIK. Albinismo.[Internet]. 2020 [acesso em 2021 jun 9]; Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1200472-overview>
- [18] Carden SM, Boissy RE, Schoettker PJ, Good WV (1998). Albinism: modern molecular diagnosis. *British Journal of Ophthalmology.* 1998; 82(2):189-195.
- [19] Robbins SL. et al. *Patologia estrutural e funcional.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- [20] Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med.* 1998;338(18):1258-1264
- [21] Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- [22] Zhou L, Schmaier AH. Platelet aggregation testing in platelet-rich plasma: description of procedures with the aim to develop standards in the field. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(2):172-183.
- [23] 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(4):305-311.
- [24] Seward SL, GAHL WA. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics.* 2013;132(1):153-160.
- [25] Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología Clínica.* 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
- [26] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata k, et al. Doubleblind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047
- [27] O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, Markello TC, Salas J, Cardona H, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *MolGenet Metab* 2011;103(2):128-134