



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD**



FACULTAD DE MÉDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.

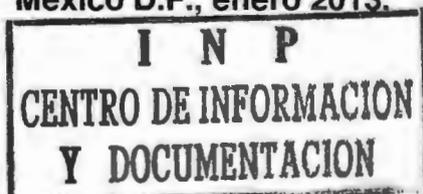
PRESENTA

DR. JOSÉ LUIS SALAZAR BAILÓN

TUTOR

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

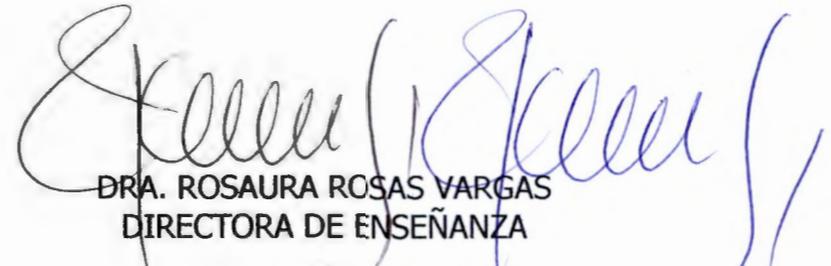
México D.F., enero 2013.



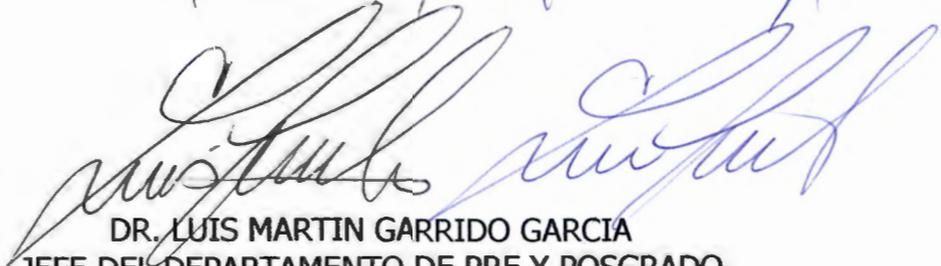
SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK. EXPRESIÓN CLÍNICA VARIABLE EN DOS
CASOS CLÍNICOS



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



Dedicado a mis padres Raúl y Gloria, los verdaderos autores de esta historia, el mérito es de ellos.

A Magdalena, cuyo amor incondicional me ayudó a llegar hasta acá.

A María Fernanda, quien vino a darle sentido a todo y por quien este y todos los esfuerzos valen la pena.

Reporte de casos.

**SÍNDROME DE HERMANSKY PUDLACK. EXPRESIÓN CLÍNICA VARIABLE EN
DOS CASOS CLÍNICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

Case report.

**HERMANSKY PUDLACK'S SYNDROME. VARIABLE CLINICAL EXPRESSION IN TWO
CASES AND REVIEW OF LITERATURE.**

Dr. Rogelio Paredes Aguilera¹, Dra. Norma López Santiago², Dra. Angélica Monsiváis Orozco³, Dr. Daniel Carrasco Daza³, Dr. José Luis Salazar-Bailón⁴.

1. Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.
2. Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.
3. Médico adscrito al servicio de Patología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.
4. Médico Hematólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN:

Introducción: El síndrome de Hermansky-Pudlack es un padecimiento genético caracterizado por albinismo y hemorragias en grado variable por alteración en la estructura de las plaquetas y puede acompañarse de alteraciones pulmonares, intestinales o renales. Se reporta en la literatura la identificación de varias alteraciones genéticas en éste síndrome.

Casos clínicos: Se presentan dos casos; el primero el de un adolescente masculino con albinismo mucocutáneo y afección a nivel renal. Los episodios de sangrado iniciaron después de ser sometido a venopunciones y estudios invasivos desarrollando incluso un hematoma perirrenal. Posterior a sepsis de foco abdominal desarrollo hemoperitoneo y hemorragia pulmonar la cual precipitó la muerte del paciente; el diagnóstico fue post mortem. En el segundo caso, una paciente femenina quien desde el periodo de lactancia se identificó el síndrome por el albinismo mucocutáneo y episodios de sangrado, con fibrosis pulmonar progresiva, lo cual ha limitado su capacidad vital hasta el día de hoy.

Conclusiones: El diagnóstico temprano del síndrome, así como el abordaje correcto y temprano puede evitar el desarrollo de complicaciones o limitar su evolución. Aún es materia de debate si las alteraciones genéticas descritas se asocian a la expresión de alguna manifestación clínica en particular.

Palabras clave: Hermansky-Pudlack, albinismo, hemorragia, insuficiencia renal, fibrosis pulmonar.

SUMMARY

Introduction: Hermansky-Pudlack's syndrome is a genetic disorder characterized by albinism and bleeding of varying degrees by alteration in the structure of the platelets and that may be accompanied by pulmonary, intestinal or kidney involvement. The identification of several genetic alterations in this syndrome has been reported.

Cases: We present two cases, the first of a male adolescent with mucocutaneous albinism and renal involvement. Bleeding episodes started after being subject to invasive studies and venipunctures, developing a perinephytic hematoma. After severe sepsis he developed hemoperitoneum and pulmonary hemorrhage, which precipitated the death of the patient. The diagnosis was made post mortem. In the second case, a female patient, the syndrome was diagnosed in infancy because of the albinism and bleeding episodes, with progressive pulmonary fibrosis which has limited her vital lung capacity to date.

Conclusions: The early diagnosis of the syndrome as well as the right approach may prevent the development of complications or limit the evolution. It is still under debate whether the genetic alterations described are associated with the expression of any particular clinical manifestation.

Keywords: Hermansky-Pudlack, albinism, hemorrhage, pulmonary fibrosis, renal failure.

El Síndrome de Hermansky-Pudlack es un trastorno multisistémico caracterizado por la presencia de albinismo oculocutáneo tirosinasa-positivo, enfermedad hemorrágica por alteraciones de la estructura plaquetaria y en algunos casos fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa o enfermedad renal granulomatosa enteropática secundaria a enfermedad por depósito lisosomal de ceroides lipofuscina.

Se describió por primera vez en 1959 e inicialmente se pensó que constituía una sola enfermedad, sin embargo el día de hoy es considerada como un grupo heterogéneo de por lo menos 8 trastornos autosómicos recesivos relacionados compartiendo una vía genética común.

En diversos estudios experimentales se ha reconocido la asociación de los genes HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 y BLOC1S3 con el síndrome de Hermansky Pudlack, sin embargo el día de hoy existe debate sobre si la expresión de alguno en particular se relaciona directamente con un cuadro clínico determinado.

Presentamos dos casos clínicos de éste síndrome, en los cuales se presentan los signos clínicos clásicos pero con afección grave de dos órganos distintos.

CASO 1.

Adolescente masculino de 13 años, producto de la gesta 2, hijo de padres sanos y obtenido por parto eutócico, con peso y talla en el percentil 50 para la edad, crecimiento y desarrollo normales. Con fenotipo albino del cual nunca se realizó abordaje diagnóstico específico. Inicia el padecimiento a dicha edad con fiebre alta sin predominio de horario ni de calendario, malestar general, astenia, adinamia, tos no productiva en accesos,

odinofagia y edema de miembros inferiores el cual fue ascendente y rápidamente progresivo, un pediatra prescribió tratamiento con 4 dosis de gentamicina intramuscular, furosemida 20 mg. cada 12 horas, trimetoprima con sulfametoxazol a dosis no especificada y predisona 10 mg. cada 24 horas durante 8 días. La evolución fue tórpida, progresando de forma insidiosa, y un mes después del inicio de la fiebre los padres lo llevaron al servicio de urgencias del Instituto.

A la exploración física se documentó piel con ausencia generalizada de pigmento, poliosis generalizada, nistagmo horizontal de gran velocidad, atrofia del iris con coloración gris / azulada, transiluminación positiva, retina con hipoplasia macular bilateral sin pigmento en ojo derecho. Se corroboraron además datos clínicos francos de insuficiencia renal aguda, nefritis, insuficiencia cardiaca congestiva por hipervolemia, hipertensión arterial, edema agudo de pulmón y ascitis.

Los resultados de laboratorio con anemia normocítica normocrómica, uremia, proteinuria, hematuria, acidosis metabólica compensada e hipercalemia sintomática.

Recibió tratamiento médico a base de diurético de asa a dosis altas, diálisis peritoneal aguda, prazocina para el manejo de la tensión arterial con lo que presentó evolución satisfactoria en un periodo de 3 semanas.



Imagen 1. Ultrasonido renal que muestra tamaño y relación corteza y médula normal.

Al lograr la estabilización del paciente se realizó biopsia renal desarrollando como complicación el postoperatorio mediato un hematoma perirrenal izquierdo de 38 mL. con dimensiones de 5 x 4 x 2 cm. el cual se demostró por ultrasonido, involucrando la cápsula renal, fascia y músculo adyacente. El mismo se reabsorbió a los 15 días con tratamiento conservador. El material obtenido no fue suficiente para diagnóstico.

Por la sospecha de afección multisistémica, con C4 disminuido (6.58) y C3 normal, se inicio tratamiento como lupus eritematoso sistémico, el cual consistió en bolos de metilprednisolona.

Al ser dado de alta por mejoría, de forma ambulatoria se realizaron pruebas primarias y secundarias de coagulación, encontrando retracción del coagulo normal, torniquete positivo, tiempo de sangrado normal y agregometría con un discreto descenso en la curva de ADP y epinefrina. Desde el inicio del cuadro con anemia normocítica normocrómica (de enfermedad crónica), los neutrófilos totales con oscilaciones entre 1800 y 2600 y las plaquetas entre 146,000 y 334,000. Los tiempos de coagulación siempre fueron normales.

La médula ósea con datos de hiperplasia de serie roja, sin evidencia de histiocitos azules ni alteraciones en los megacariocitos.

	Paciente	Testigo
ADP	62%	84%
Colágeno	64%	78%
Epinefrina	60%	86%
Ristocetina	78%	70%
Ácido araquidónico	70%	70%

Cuadro 1. Resultados de la agregometría del paciente.

Un mes después de su alta, reingresa a urgencias por un cuadro de emergencia hipertensiva secundaria a insuficiencia renal, dicho evento fue controlado con prazosin y diuréticos, presentando una evolución favorable.

Cómo consecuencia del progresivo declive en la función renal fue necesario colocar un catéter para diálisis permanente, el cual se infectó en 3 ocasiones con *Estafilococcus epidermidis*, por lo cual requirió tratamiento con antibióticos intravenosos e intraperitoneales sin complicaciones.

El tercer evento de colonización desarrolló peritonitis bacteriana, la cual se complicó con neumonía bilateral; a pesar del tratamiento con antibióticos específicos de acuerdo al cultivo y al antibiograma la evolución fue hacia el deterioro franco y eventualmente en choque séptico. El deterioro de las condiciones generales del paciente persistió a pesar del tratamiento de soporte. Presentó coagulación intravascular diseminada con disfunción orgánica a nivel cardíaco, pulmonar y hepático. Se documentó peritonitis por *Candida albicans* y *Enterococcus faecium*, así como un absceso pulmonar derecho con empiema. El

tratamiento incluyó antibióticos de amplio espectro por 21 días con dosis ajustadas a la función renal. Presentó lesiones en encías y carrillos blanquecinas e hiperémicas y con aspecto necrótico en la nariz, por lo que se sospecho en infección por hongos, encontrando en los cultivos aspergilosis nasal y bucal.

Secundario a la coagulación intravascular diseminada desarrollo sangrado en sitios de venopunción y hemoperitoneo.

El paciente fallece por hemorragia pulmonar masiva y paro cardiorrespiratorio a pesar del tratamiento.

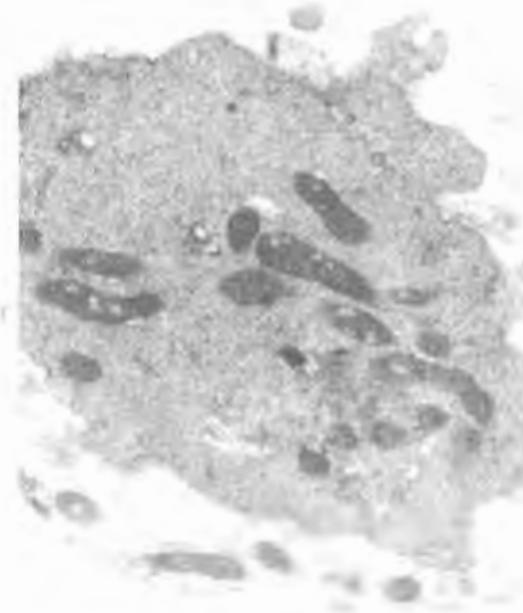
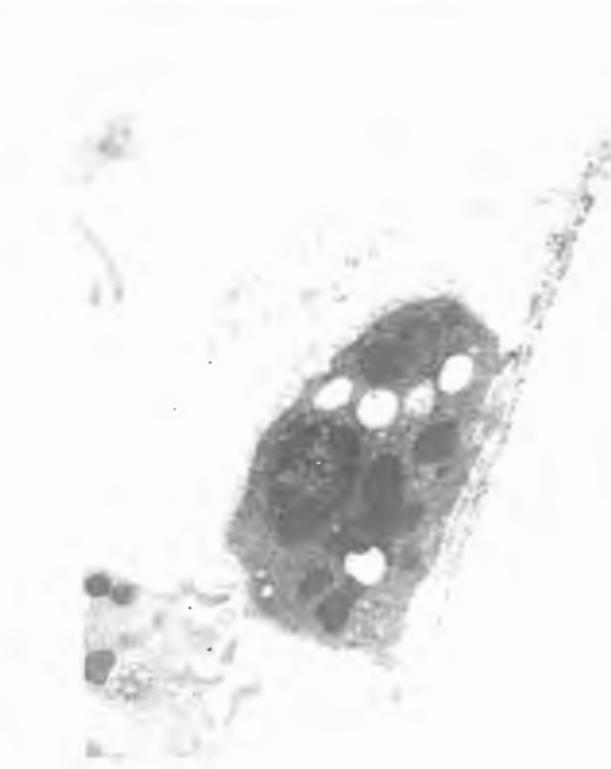


Imagen 2. En la microscopía electrónica que se realizó a la sangre del paciente, se encontró que las plaquetas muestran una forma discoide irregular, granulaciones (A),

mitocondrias (B), microtúbulos (C) y sistema canalicular (D) propio de la estructura normal. Es notable la ausencia de gránulos densos en la estructura de la plaqueta así como la sustitución de los mismos por fragmentos de colágeno.



I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

Imagen 3. Se aprecia con mayor claridad la sustitución de colágena por los gránulos densos ausentes.

CASO 2.

Paciente femenino con antecedentes perinatales sin importancia. Padre con secuelas de neurocisticercosis y tía paterna con LES. Dos hermanos aparentemente sanos.

A la edad de 1 año 3 meses presentó Púrpura de Henoch-Schönlein ampollosa por lo cual recibió tratamiento intrahospitalario.

Con eventos de neutropenia leve transitoria, sin patrón cíclico, con nadir entre 1500 y 1800 neutrófilos totales, motivo por el cual su médico tratante inicio tratamiento con factor

estimulante de colonias de granulocitos, con lo cual las cifras de neutrófilos se elevaban a niveles normales. Con alteración estructural de la serie plaquetaria la cual se revisó en microscopio electrónico, estudiando 32 plaquetas de las cuales 27 carecían de gránulos densos, lo cual da un promedio de 0.27 cuerpos densos por plaqueta, muy por debajo de lo normal.

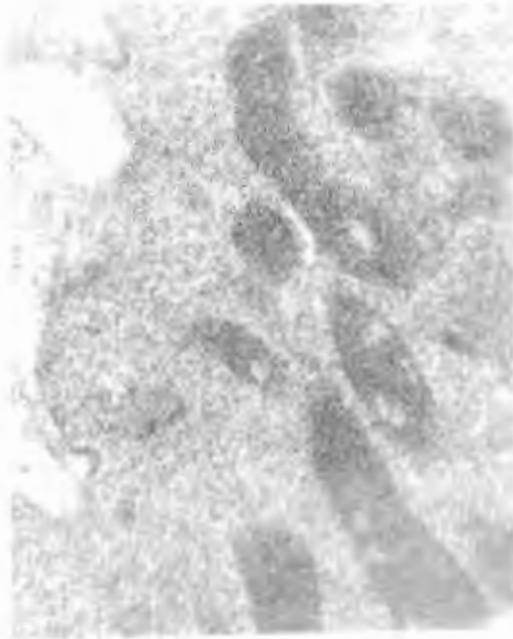


Imagen 4. Microscopía electrónica realizada en sangre a la paciente, en la que se observa nuevamente estructuras normales de la plaqueta, así cómo la ausencia de gránulos densos.

Por la presencia de masa hepática, se realizó biopsia hepática a los 2 años con 3 meses con la cual se concluyó que era secundaria a infección por virus de Epstein Barr, por lo que recibe tratamiento mensual con gammaglobulina IV a dosis inmunomoduladora.

A los tres años de edad presenta cuadro de mucositis severa, con esfacelación de ambos carrillos, con desprendimiento de mucosa, comprometiendo encías y lengua, por ello recibió tratamiento con clindamicina y fluconazol con evolución favorable.

Desde el punto de vista respiratorio presentó múltiples cuadros de infecciones de vías respiratorias bajas, los cuales han sido de gravedad variable. El primer evento de neumonía fue a los 11 meses, con tratamiento no especificado; a los 2 años neumonía complicada con derrame pleural, por lo que requirió tratamiento intrahospitalario durante 6 semanas; el tercer cuadro de neumonía fue dos meses después de haber sido egresada del hospital y requirió tratamiento con ventilación mecánica asistida y antibióticos de amplio espectro. El cuarto evento de neumonía lo presenta a los 2 años con 8 meses, el cual presentó una evolución tórpida a pesar del manejo con antibióticos de amplio espectro, por lo que se realiza broncoscopia y lavado bronquio alveolar en el cual se reporta candidiasis pulmonar, recibiendo tratamiento con itraconazol a 50 mg por kilo de peso y posteriormente con profilaxis continua. Persiste con tos productiva durante más dos años, esporádica, productiva, progresivamente disneizante de medianos esfuerzos y posteriormente de pequeños esfuerzos, a la edad de 3 años ya con signos de hipoxia crónica. Presenta cuadros recurrentes de broncoespasmo que incluso ameritan tratamiento hospitalario con oxígeno suplementario, broncodilatadores y antibióticos, motivo por el cual fue referida al Instituto.

A la exploración física la niña presenta coloración bronceado claro de la piel, cabello de plateado con cejas y pestañas café oscuro, facies tosca con nariz bulosa, frente prominente a nivel de la sutura metópica, epicanto bilateral, ojos con pupilas isocóricas y normorrefléxicas, en fondo de ojo con excavación de la papila 30-40%, macula con ausencia de brillo foveolar, hiperplasia gingival, sin compromiso cardiovascular, hepatomegalia de 4-4-1 cm. por debajo del reborde costal e hipotonía generalizada, tórax

en quilla, amplexión y amplexación normales, estertores crepitantes diseminados bilaterales “en velero”, en la radiografía de tórax con infiltrado retículo nodular bilateral. A los 5 años con nuevo cuadro de neumonía en el cual le dieron tratamiento con meropenem por 14 días.

En la TAC pulmonar con infiltrado micronodular bilateral sin afección subpleural aparente y nódulo pulmonar redondeado de bordes bien definidos del lado izquierdo.

Se realizó broncoscopia la cual fue normal y lavado bronquio alveolar la cual reporta la presencia de abundantes hemosiderofagos y datos compatibles con neumonía intersticial linfocítica.



Imagen 5. Radiografía AP tórax en la que se muestra el infiltrado retículo nodular bilateral y se aprecia la arteria pulmonar prominente.

Angiorresonancia con sugestivos de vasculitis, con consolidación basal bilateral, posterior sugestivo de bronquiectasias.

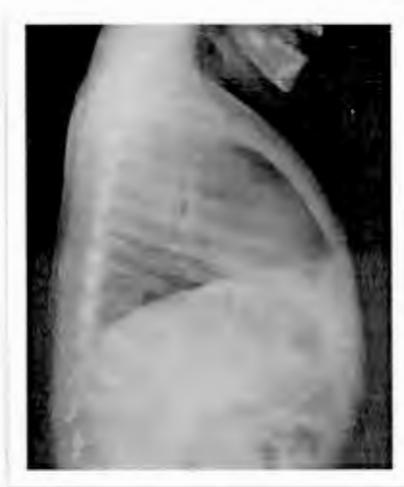


Imagen 6. Radiografía lateral de tórax en la que se aprecia nuevamente el infiltrado reticulonodular.

La biopsia pulmonar con datos de fibrosis pulmonar.

De forma complementaria se realiza ecocardiograma el cual muestra datos de hipertensión pulmonar con presión de la arteria pulmonar de 87 mmHg. por lo que inicia tratamiento con sildenafil.

La función respiratoria presentó deterioro progresivo, disnea cada vez ante menores esfuerzos, estertores crepitantes persistentes, acrocianosis, acropaquia. Se inició tratamiento con oxígeno suplementario en caso necesario, bolos de MTX y deflazacort, nebulizaciones con budesonide y salbutamol con bromuro de ipatropio en caso necesario y gammaglobulina intravenosa a dosis inmunomoduladora, con ello ha disminuido la sintomatología respiratoria, ha disminuido la disnea y ha mejorado su estado general. Además la paciente cambio su residencia a un sitio a nivel del mar.

El resto de sus estudios de laboratorio son normales, excepto por la persistencia a la neutropenia leve y la citotoxicidad de células NK disminuida discretamente.

DISCUSIÓN.

De forma clásica, los criterios diagnósticos del Síndrome de Hermansky Pudlack son la presencia de albinismo mucocutáneo y diátesis hemorrágica de gravedad variable. Así mismo se requiere documentar la disminución en el índice de cuerpos densos de gránulos densos en las plaquetas del individuo a través de microscopía electrónica. De forma complementaria se puede determinar la presencia de un complejo proteico lipídico amorfo y autofluorescente llamado ceroide lipofuscina en el sedimento urinario y en células parenquimatosas, sin embargo esto no es indispensable para realizar el diagnóstico.

El albinismo en éste síndrome se caracteriza porque la piel tiene un color entre blanco a un color olivo, pero siempre en un tono más claro que el del resto de los familiares, además por un tono de cabello entre blanco y café claro, con tendencia a tornarse más oscuro con el paso de los años.

Una constante es la presencia de nistagmo desde el nacimiento y generalmente es alternante con disminución de la agudeza visual. Generalmente es de movimientos rápidos con tendencia a disminuir con la edad, y suele ser más intenso cuando el paciente está cansado o bajo estrés, siendo lo contrario en los momentos de reposo. El color del iris es azulado y raramente se torna azul o café. La agudeza visual esta generalmente entre 20/50 y 20/400, aunque de forma típica es de 20/200 y usualmente permanece constante después de la infancia temprana.

Desde el punto de vista hematológico, el sangrado es secundario a la falta de gránulos densos en las plaquetas. En la estructura normal, éstos gránulos contienen calcio, serotonina, ADP, ATP, pirofosfato y proteínas de membrana lisosomal. Una vez que las plaquetas se activan, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática a través del receptor soluble de la proteína del factor fijador sensible a N- etilmaleimida, y se someten a exocitosis, lo cual da como resultado en reclutamiento plaquetario. Ante la carencia de éste mecanismo (respuesta de agregación secundaria) los pacientes presentan

prolongamiento del tiempo de sangrado y en los resultados de la agregometría, con ausencia de la onda secundaria en la prueba con ADP y epinefrina, así como ausencia en la secreción de ATP en la lumiagregometría. Estos estudios, no son idóneos para el diagnóstico al presentar una gran variabilidad, sin embargo la demostración de la hipogranulación plaquetaria en la microscopia electrónica se considera, junto con la clínica, el diagnóstico definitivo del SHP.

La fibrosis pulmonar consiste en una enfermedad pulmonar progresiva con un curso muy variable, aunque generalmente la sintomatología se acentúa en la cuarta década de la vida.

La colitis granulomatosa tiene una gran semejanza clínica con la enfermedad de Crohn por la gran inflamación que no es raro sea en todo el trayecto de la vía digestiva.

La insuficiencia renal se ha reportado en casos con SHP³ aislada o incluso asociado con nefritis lúpica. Sin embargo, la disfunción renal, la colitis y la fibrosis pulmonar se asocian a infiltración por los depósitos lisosomales de ceroides lipofuscina.

Con el advenimiento del análisis genético se puede secuenciar el gen involucrado en la génesis del síndrome, aunque aún se debate si esto tiene correlación directa con el cuadro clínico de cada paciente, por ello sólo se utilizan en estudios experimentales y no en la práctica clínica diaria.

La mutación del HPS1 (muy común entre pacientes homocigotos de Puerto Rico) está asociada con la fibrosis pulmonar, así mismo la HPS4 (en individuos europeos) confiere una predisposición similar, por lo que se sugiere que la mutación de estos genes puede causar enfermedad pulmonar y enfermedad hemorrágica. La mutación AP3B1 se asocia a formas con neutropenia persistente y con cuadros infecciosos recurrentes en el paciente. La neutropenia congénita tiende a ser menos severa que en los pacientes con

neutropenia crónica grave o cíclica presentan tendencia a desarrollar síndromes de la activación de los macrófagos y en la función de las células NK. Los pacientes con HPS3 suelen tener sintomatología poco marcada, incluso el albinismo se caracteriza por mínima hipopigmentación tegumentaria e incluso la afección puede sólo ser ocular. Las mutaciones del HP5, HP6, HPS7 y HPS8 se han reportado sólo esporádicamente.

Los pacientes descritos cumplen con los criterios diagnósticos del síndrome de Hermansky Pudlack, e ilustran la heterogeneidad de manifestaciones que puede manifestar. Debemos considerarla siempre como diagnóstico diferencial en el abordaje del paciente con albinismo oculocutáneo ya que su omisión podría pasar por alto el diagnóstico de una deficiencia en la coagulación que pudiera generar complicaciones graves en el paciente no diagnosticado.

BIBLIOGRAFÍA.

- Bomalaski JS, Greene D, Carone F. Oculocutaneous albinism, platelet storage, progressive lupus nephritis. *Arch Int Med* 1983; 4: 809-11.
- Neunert C, Journeycake J. Congenital platelet disorders, *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007; 21: 663-84.
- Sánchez, M. Cutaneous diseases in latinos. *Dermatol Clin.* 2003; 21: 689-97.
- Morra M, Geigenmuller U, Curran J, Rainville IR, Brennan MS, Curtis J, et al. Genetic Diagnosis of primary immune deficiencies. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008; 28: 387-412.
- Gahl WA. Hermansky Pudlack Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K. *Gene Reviews [Int]* 1993-2000
- El-Molfy M, Esmat S, Mona RE, Abdel-Halim. Pigmentary Disorders in the Mediterranean Area. *Dermatol Clin.* 2007; 25: 401-417.

- Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital Neutropenia Syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28: 259-75.
- Brantly M. 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: 129–36.
- Cordova A, Barrios NJ, Ortiz I, Rivera E, Cadilla C, Santiago-Borrero PJ. Poor response to desmopressin acetate (DDAVP) in children with Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 51–4.
- Sandrok K, Bartsch I, Rombach N, Nakamura L, Hainmann I, Busse A, et al. Compound heterozygous mutations in siblings with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1). *Klin Padriatr* 2010; 3: 168-74.
- Schachne JP, Glaser N, Lee SH, Kress Y, Fisher M. Hermansky-Pudlack syndrome: case report and clinicopathologic review. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 926-32.