

Oküler Albinizmi ve Kanama Diyatezi Olan Hermansky-Pudlak Sendromlu Bir Olgu

Case Report of a Hermansky-Pudlak Syndrome with Ocular Albinism and Bleeding Diathesis

Harika ÇELEBİ¹, Serdal ÇELEBİ², Tamer ELKIRAN³, A. Şahap KÜKNER⁴, Ülkü KÖHLE⁵

ÖZ

Hermansky-Pudlak Sendromu (HPS), tirozinaz-pozitif okülokütanöz albinizm, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama diyatezi ve çeşitli dokularda seroid benzeri madde birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Kanama diyatezi nedeniyle hematoloji servisine başvuran, bu amaçla trombosit süpsansiyonu verilen ve bu esnada bilateral görme kaybı gelişen bir hasta konsülte edildiğinde HPS tanısı konuldu. Amacımız, albinizmlili bazı hastalarda akla getirilmediğinde kolayca gözden kaçabilen HPS'nin karakteristik özelliklerini literatür ışığında gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Hermansky-Pudlak Sendromu, Oküler albinizm, Trombosit disfonksiyonu.

ABSTRACT

The Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) is a clinical syndrome described as autosomal recessively inherited tyrosinase-positive oculocutaneous albinism with bleeding diathesis and accumulation of ceroid in tissues. A patient with bleeding diathesis and given thrombocyte suspension presented with amaurosis fugax, consulted and diagnosed as HPS. We reported the characteristic findings of the HPS that can be easily overlooked in patients with albinism.

Key Words: Hermansky-Pudlak Syndrome, Ocular albinism, Platelet dysfunction.

Ref-Vit 2006;14:63-66

Geliş Tarihi : 31/01/2005

Kabul Tarihi : 02/05/2005

Received : January 31, 2005

Accepted: May 02, 2005

- 1- A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fak. İç Hast. A.D. Hematoloji B.D., Gölköy / Bolu, Doç. Dr.
- 2- A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fak. Göz A.D., Bolu, Doç. Dr.
- 3- Fırat Üni. Tıp Fak. İç Hast. ABD Onkoloji B.D., Elazığ, Yrd. Doç. Dr.
- 4- A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fak. Göz A.D., Bolu, Prof. Dr.
- 5- Fırat Üni. Tıp Fak. Göz Hast. A.D., Elazığ, Uzm. Dr.

- 1- MD, Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Medical Faculty, Department of Hematology, Bolu/TURKEY
ÇELEBİ H., harikac@yahoo.com
- 2- MD, Associate Professor, Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
ÇELEBİ S., scelebi@yahoo.com
- 3- MD, Associate Professor, Fırat University, Medical Faculty, Department of Oncology, Elazığ/TURKEY
ELKIRAN T., telkiran@yahoo.com
- 4- MD, Professor, Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
KÜKNER A. Ş., askukner@gmail.com
- 5- MD, Malatya Beydağı State Hospital, Department of Ophthalmology, Malatya/TURKEY
KÖHLE Ü., ulkukohle@yahoo.com

Correspondence: MD, Associate Professor Serdal ÇELEBİ
Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY

GİRİŞ

HPS, herediter ve otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Bu tablo ile ilgili ilk hastalar Çekoslovakya'dan bildirilmesine karşın, daha sonraki pek çok hasta Porto Riko'dan bildirilmiştir¹. Tanı tirozinaz pozitif okülökütanöz albinizm (OKA), trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama eğilimi ve medüller makrofajlar başta olmak üzere değişik organlarda lipopigment birikimi ile konur². Tirozinaz pozitif OKA'li hastaların deri, saç ve gözdeki pigment dağılımı, hastanın yaşı ve etnik yapısına bağlı olarak çok önemli klinik değişiklikler göstermekte olup, bazen sadece göz bulguları bulunabilir³. HPS'li kişilerde, gözün gelişim dönemindeki pigment eksikliğinin bir sonucu olarak, görme keskinliğinde belirgin azalma, fotofobi, şaşılık, konjenital nistagmus, iris transillüminasyonu, foveal hipoplazi ve albino retina sıklıkla görülen bulgularıdır⁴. Albinizmin diğer türlerinden farklı olarak, HPS'nin yaşamı tehdit eden potansiyel komplikasyonlarla birteliktelik göstermesi oftalmologlar için özellikle önemlidir. Bu sendromda tanı önemli olup, olgular kanama riski yanında, granüloamatöz kolit ve uzun dönemde pulmoner fibrozis gelişmesi açısından risk altındadırlar^{1,5}. Biz bu sendromun özelliklerini taşıyan bir olguyu literatür ışığında irdelemeyi amaçladık.

OLGU

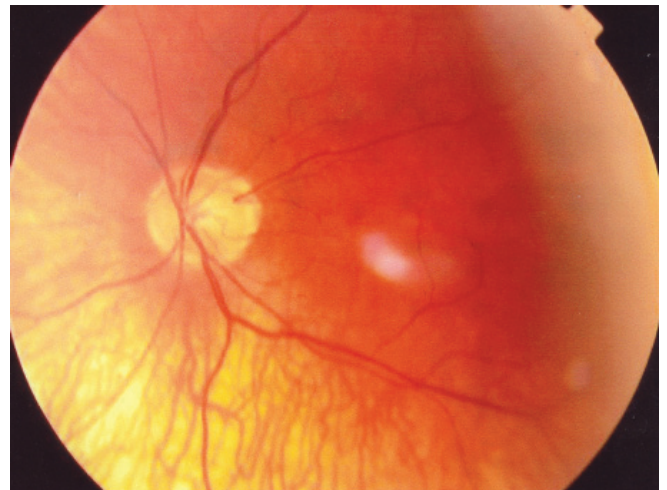
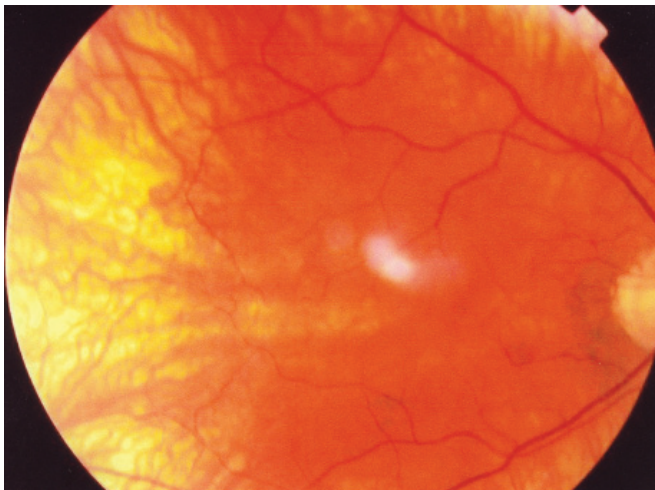
Çocukluğundan beri hafif travmalarla vücudunda morarma ve zaman zaman burun kanaması olan 32 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 10 yıldır bu şikayetlerinin daha sık ve fazla miktarda olduğunu ifade etmekteydi. Ayrıca, adet kanamalarının da fazla miktarda ve uzun süreli olduğu belirtilmekteydi. Hasta diş eti kanamalarından da şikayetçiydi. Ailede kanama yakınması olan başka birey olmadığı belirtildi. Hasta özellikle burun kanamaları nedeniyle birçok kez hastaneye başvurduğunu ve kanamayı durdurmak için çoğunlukla tampon uygulandığını, zaman zamanda demir eksikliği anemisi tanısı konularak demir tedavisi verildiğini belirtti.

Hastanın dört saat süren aşırı burun kanaması olması nedeniyle, Nisan 2000 tarihinde gece acil olarak Hematoloji BD'na yatırıldı. Fizik muayenede burun kanaması ve tüm vücutta değişik büyüklüklerde ekimotik

lezyonlar vardı. Tansiyon arteriyel 30/60 mmHg, nabız 84/dk idi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 10.1 gr/dl, hematokrit % 31.5, eritrosit morfolojisinde belirgin mikrositoz ve hipokromi vardı. Trombosit sayısı 418.000/mm³ idi. Protrombin zamanı 11.1 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 35.0 sn, kanama zamanı 24 dk idi. Hastanın kanama zamanının uzun olması ve trombosit sayısının yeterli olması nedeniyle trombosit fonksiyon bozukluğu düşünüldü ve yapılan tetkiklerde trombosit fonksiyon bozukluğu teyit edildi.

Burun kanamasını kontrol etmek için buruna tamponad yapıldı, ancak kanama azalmakla birlikte devam ediyordu. Kanama diatezine yönelik olarak iki ünite trombosit süspansiyonu infüzyon şeklinde verilmeye başlandıktan yaklaşık iki saat sonra, hasta her iki gözünün de görmediğini ifade etti. Bunun üzerine trombosit infüzyonu sonlandırıldı. Bilateral görme kaybı yaklaşık 15 dakika sürdükten sonra, hasta bulanık olarak görebildiğini ifade etti. Bunun üzerine hastaya acil göz konsültasyonu istendi.

Görme kaybından yaklaşık bir saat sonra hasta yatağı başında yapılan oftalmolojik muayenede, düzeltme-siz olarak görmeler, sağ gözde 30 cm'den parmak sayma, sol gözde ise 1 m'den parmak sayma düzeyindeydi. Her iki gözde direkt / indirekt ışık reaksiyonları normaldi. Direkt oftalmoskopik muayenede, her iki gözde optik diskleri soluk, fovealar hipoplazik, yaygın korioretinal atrofi, hipopigmente retina ve belirgin koroid damarları mevcut olup, retina damarları normal görünmekteydi. Hastada ek olarak sol gözde yaklaşık 25 prizim dioptrilik monooküler ezotropeya, horizontal sıçrayıcı nistagmus, sol göz abdüksiyonunda kısıtlılık ve her iki iriste transillüminasyon defekti mevcuttu. Bu fundus bulguları ile hastaya oküler albinizm tanısı kondu. İki taraflı ani görme kaybının nedeni olarak ise, bilateral retinal vasküler oklüzyon olabileceği düşünülerek, hastaya FFA yapılması önerildi. Fundus kameradaki teknik sorunlar nedeniyle ancak üç gün sonra yapılan FFA incelemesinde ise, bilateral santral retinal arter tıkanıklığı saptandı. Cihazdaki sorun nedeniyle renkli fundus resmi ve anjiyo görüntüleri dökümanite edilemedi. Aynı gün yapılan karotis arter renkli Doppler ultrasonografisi normal bulundu. Pentok-



Resim 1a-b: Sağ ve sol göz renkli fundus resminde, midperifer alanda hipopigmente-albino fundus ve çapları daralmış retinal arteriyoller görülmektedir (son kontroldeki durum).

sifilin 400 mgX3/gün ağızdan başlandı. Hastanın bir yıl sonraki oftalmolojik muayenesinde, görme keskinlikleri düzeltme ile sağ gözde 0.1 civarında iken, sol gözde ise yaklaşık 1 metreden parmak sayma düzeyindeydi. Diğer göz bulguları daha öncekilerle benzer olan hastanın sistemik kanama diatezi ve oküler albinizm bulgularının birlikteliği, bu tablonun Hermansky-Pudlak Sendromu olabileceğini düşündürdü. Hastadaki kanama diyatezini kontrol etmek amacıyla, sentetik bir vazopressin derivativesi olan desmopressin asetat (DDAVP) başlandı. Bu tedavi ile hastada kanama gözlenmedi. Hastanın 3 yıl sonraki oftalmolojik muayenesinde, sağ göz görme keskinliği 0.1 düzeyinde iken, sol gözünü 30 cm'den parmak sayma düzeyindeydi (Resim 1a, 1b).

TARTIŞMA

Albinizm genetik geçişli heterojen bir grup hastalığın genel ismi olup, tirozinaz eksikliği veya fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak, tirozinin melanin pigmentine dönüşümündeki sorun nedeniyle ortaya çıkan bir rahatsızlıktır⁶. Albinizm; göz, deri ve saçlarda melanin pigmentinin azalması veya total yokluğu şeklinde tanımlanmakta olup, kabaca okülökütanöz ve oküler albinizm olarak ikiye ayrılmaktadır⁷. Bunlardan ilki otozomal resesif, ikincisi ise genellikle X'e bağlı resesif geçiş göstermektedir^{7,8}. Okülökütanöz albinizmde tirozinaz-negatif ve tirozinaz-pozitif olarak alt gruplara ayrılmaktadır^{7,8}. Hipopigmentasyon ağırlıklı olarak gözde belirgin, buna karşın deri pigmentasyonu görünüşte normal olduğunda, geleneksel sınıflamada bu duruma oküler albinizm ismi verilmektedir⁹. Halbuki, böyle bir sınıflama gerçekte doğru değildir, çünkü tüm albinolar belli oranlarda deri ve saçlarında hipopigmentasyona sahiptir⁹.

HPS, ilk olarak 1959 yılında Hermansky ve Pudlak¹⁰ tarafından tanımlanan ve otozomal-resesif geçiş gösteren, tirozinaz-pozitif okülökütanöz bir albinizm türüdür. Okülökütanöz albinizmin bu tipine sahip hastalar, pigment dağılımı yönünden klinik olarak incelendiklerinde, bunun hastanın yaşı ve bağlı olduğu ırk ile çok büyük değişkenlik gösterdiği görülmektedir¹¹. HPS'lı hastaların klinik spektrumu gözden geçirildiğinde, bir uçta ileri derecede hipopigmente ve yanlışlıkla tirozinaz-negatif okülökütanöz albinizm tanısı alan hastalar varken, diğer uçta ise deri rengi hemen hemen normal insanlar yer alır^{9,12}. Deri ve kıl folikülü melanositleri elektron mikroskopi ile incelendiğinde, bunların eşit düzeyde melanize melanozomlar içermediği görülmüştür^{2,9,12}. In-vitro ortamda kıl folikülü ile L-tirozinin işleme sokulmasıyla yapılan kıl folikülü inkübasyon testi, bu kişilerdeki tirozinaz aktivitesi nedeniyle pozitif olmakla birlikte, bunlardaki hipomelanizasyonun nedeni belli değildir^{2,9,12}. Kıl folikülü testi pozitif olmasına rağmen, bu hastalar gerek klinik olarak ve gerekse histopatolojik olarak, hem oküler albinizmliler ve hem de tirozinaz (+) okülökütanöz albinizmlilerle hastalardan farklılık gösterir^{2,9,12}. Bu hastalarda genellikle burun kanaması, vücutta morarma, hemoptizi ve minör travmayı takiben periorbital ekimoz öyküsü vardır¹³. Yine, diş çekimi ve doğum sonrası uzamış kanamalar ortaya çıkar^{9,13}. Öyleki normal doğum sonrası ortaya çıkan kanama nedeniyle hastalar kaybedilebilmektedir¹³. Bizim hastamızda da bu belirtilerden burun ve diş eti kana-

maları, vücudun değişik yerlerinde morarmalar ve uzun süren adet kanamaları daha önceleri sıkça ortaya çıkmış olup, takip edildikleri yerde hastalığa tanı konulmadığı içinde belirgin bir tedavi uygulanamamıştır.

Hastamızda yeterli trombosit sayısının bulunması, kanama zamanının uzun olması, vücudun değişik yerlerinde ortaya çıkan mukozal tip kanama öyküsü nedeniyle trombosit fonksiyon bozukluğu olarak düşünüldü. HPS'lı hastalardaki hemostatik defekt, trombositlerdeki disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıkar¹⁴. Rutin koagülasyon testleri herhangi bir anormallik göstermemekle birlikte, kanama zamanı genellikle uzamıştır¹⁴. Öyküde hemostatik defektlerin dikkatli bir şekilde sorgulanması en iyi tarama yöntemidir. Trombosit agregasyon çalışmaları, özellikle de kollajen ile yapılanlar, trombosit agregasyonunun kötü olduğunu göstermiştir^{9,13,14}. Elektron mikroskopi ile plazma trombositleri incelendiğinde, trombosit yoğun granüllerinin sayısında belirgin bir azalma olduğu görülmüştür^{14,15}. Bu yoğun granüller; serotonin, adenin nüleotitler ve kalsiyum içermekte olup, bunlarda normal trombosit pıhtılaşması için gerekli faktörlerdir¹³⁻¹⁵. HPS'lı hastaların trombositlerinin, normal değerlerin %10'dan daha az serotonin ve adenozin difosfat içerdiği gösterilmiştir^{9,13,15}. Aspirin ve indometazin, yoğun granüllerden bu maddelerin salınımını güçlü bir biçimde inhibe ettikleri için, bu sendroma sahip hastalar aspirin, indometazin ve prostaglandin sentez inhibitörü diğer ilaçları kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır^{9,16}. Aspirin ve benzeri ilaçlar, bu grup hastalarda yaşamı tehdit eden GIS kanamalarına neden olur^{9,16}.

HPS'lı hastalar değişken bir klinik görünüme sahip oldukları için, oftalmologlara başvuran tüm okülökütanöz albinolara ve oküler albinizmlilerle hastalara, herhangi bir kanama diyatezlerinin olup olmadığı muhakkak sorulmalıdır^{9,13,18}. HPS'lı hastalardaki oftalmolojik bulguları, albinizmin diğer türlerinde ortaya çıkan bulgulardan ayırt etmek pratik olarak mümkün değildir¹⁷. Kanama öyküsü olan hastalara mutlaka hematoloji konsültasyonu istenmelidir¹³. Bu sendroma sahip hastalara eğer oküler bir cerrahi yapılacak ise, hasta kanama diyatezi ve kullandığı ilaçlar yönünden iyice sorgulandıktan sonra, iyi planlanmış koşullarda ameliyat edilmelidir^{9,18}. Hasta eğer aspirin ve benzeri ilaçlar kullanıyor ise, ameliyattan önce bunları kesmesi ve daha sonra da bunları kullanmaması konusunda uyarılmalıdır^{9,16}. Bu hastalarda cerrahi öncesi trombosit transfüzyonu gerekeceği için, mutlaka hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır¹⁹. Trombositten zengin, ancak trombositleri disfonksiyone HPS'lı hastalara, normal trombositlerin sadece %10'luk bir kısmının ilave edilmesi ile, in-vitro ortamda normal pıhtılaşmanın sağlandığı görülmüştür^{9,18}. Bizim hastamızda ise, spontan sistemik kanamaları kontrol etmek amacıyla trombosit süspansiyonu vermeye başladıktan kısa bir süre sonra bilateral amorozis fugaks gelişti. Olgumuzdaki santral retinal arter tıkanıklıklarının gerek renkli fundus resimleri ve gerekse FFA görüntüleri ile desteklenmesi daha anlamlı olurdu, ancak teknik nedenlerle bunu yapamadık. Amorozis fugaksın nedeni, her iki santral retinal arterde ortaya çıkan tam oklüzyondu. Damarlardaki tıkanıklığın olası nedeni/nedenleri olarak, yoğun trombosit infüzyonunu takiben retinal arterlerde ortaya çıkan hiper-

koagübilite ve/veya özellikle de vazospazm olduğunu düşünmekteyiz. Trombosit ifüzyonu sonrası ortaya çıkan bilateral santral retinal arter tıkanıklığı yönünden literatür araştırıldığında, bu yönde bir kaynağa ulaşamadık. Olayın erken dönemlerinde görme keskinlikleri her iki gözde el hareketleri düzeyinde iken, daha sonraları sağ gözde 0.1, sol gözde ise 30 cm'den parmak sayma düzeyinde stabilleşti. Hastadaki kanama diyatezi ve oküler albinizm bulgularının birlikteliği araştırıldığında, hastaya HPS tanısı konuldu. Kanama diyatezini kontrol etmek amacıyla sistemik vazopressin başlandıktan sonra hastada kanama görülmedi¹⁹.

Sonuç olarak, albinizmi bazı hastaların HPS ile birliktelik gösterebileceği akıldan tutulmalı, ayrıca gerek pıhtılaşma sistemi normal veya gerekse pıhtılaşma sisteminde anormallik olan bireylere trombosit süspansiyonu verilmesi gerektiğinde, trombosit süspansiyonunun hızlı verilmesine bağlı olarak, santral retinal arteriollerde tıkanıklık olabileceği her zaman akıldan bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 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; 338:1258-1264.
- Huizing M, Boissy RE, Gahl WA: Hermansky-Pudlak syndrome: vesicle formation from yeast to man. *Pigment Cell Res* 2002; 15:405-419.
- Izquierdo NJ, Townsend W, Hussels IE: Ocular findings in the Hermansky-Pudlak syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93:191-200; discussion 200-202.
- Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ Jr, et al: Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology* 1988; 95:545-554.
- Avila NA, Brantly M, Premkumar A, et al: Hermansky-Pudlak syndrome: radiography and CT of the chest compared with pulmonary function tests and genetic studies. *Am J Roentgenol* 2002;179:887-892.
- Wiggs JL: Molecular genetics of selected ocular disorders. In Yanoff, Duker JS: *Ophthalmology*. The Mosby Co. London, 1999, Section 1 P:2/1-2/10.
- Kanski JJ: *Clinical ophthalmology: A Systematic Approach*. Butterworth-Heinemann Philadelphia 2003,P:513-515.
- Oetting WS, King RA: Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigment associated with albinism. *Hum Mutat* 1999;13:99-115.
- Traboulsi EI, Gren WR, O'Donnell FE, et al: The eye in albinism. *Duane's Ophthalmology 2002 CD Rom edition*. Lippincott Williams and Wilkins 2002, Clinical Vol 4, Chapter 38.
- 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.
- Witkop CJ, Almodavar C, Pineiro B, et al: Hermansky-Pudlak syndrome (HPS). An epidemiologic study. *Ophthalmic paediatr Genet* 1990;11:245-250.
- Nguyen T, Wei ML: Characterization of melanosomes in murine Hermansky-Pudlak syndrome: Mechanisms of hypopigmentation. *J Invest Dermatol* 2004;122:452-460.
- Harrison C, Khair K, Baxter B, et al: Hermansky-Pudlak syndrome: Infrequent bleeding and first report of Turkish and Pakistani kindreds. *Arch Dis Child* 2002; 86:297-301.
- White JG: Electron-dense chains and clusters in platelets from patients with storage pool-deficiency disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:74-79.
- Maurer-Spurej E, Dyker K, Gahl W, et al: A novel immunocytochemical assay for the detection of serotonin in platelets. *Br J Haematol* 2002;116:604-611.
- Coller BS, French DL: Hereditary qualitative platelet disorders. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al: *Willams Hematology*, McGraw-Hill, New York, 2001,P:1551-1581.
- Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, et al: Milder ocular findings in Hermansky-Pudlak Syndrome type 3 compared with Hermansky-Pudlak syndrome type 1. *Ophthalmology* 2004;111:1599-1603.
- del pozo Pozo AI, Jimenez-Yuste V, Villar A, et al: Successful thyroidectomy in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome treated with recombinant activated factor VII and platelet concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:551-553.
- Cordova A, Barrios NJ, Ortiz I, et al: Poor response to desmopressin acetate (DDAVP) in children Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:51-54.