

Síndrome de Hermansky-Pudlak en Puerto Rico: Características dermatológicas

Néstor P. Sánchez, MD, FAAD

Profesor de Dermatología y Patología
Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico
Profesor de Dermatología y Dermatopatología
Ponce Health Sciences University
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

Gabriel Santos Malavé, MS2

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Natalio Izquierdo, MD

Departamento de Cirugía, Recinto de Ciencias Médicas,
Universidad de Puerto Rico

Epidemiología

El síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) es una condición genética heredada de forma autosómica recesiva y que afecta múltiples sistemas. Se caracteriza por albinismo oculocutáneo, tendencia al sangrado y fibrosis pulmonar. Hasta ahora se han identificado 10 tipos de HPS en varias etnias, siendo el tipo 1 (HPS-1) el más común.¹

Se estima que la prevalencia del HPS-1 es de 1 en 500,000 a 1,000,000.² Pero, por otro lado, estudios previos han demostrado que en Puerto Rico la prevalencia es de 1 de cada 1,800 habitantes y que cerca de 5 de cada 6 albinos en la isla tienen el HPS. Estos datos convierten a Puerto Rico en el lugar con la prevalencia de HPS más alta en el mundo y al HPS-1 como el trastorno genético más común en la isla. El noroeste de la isla es el lugar con más casos, donde un estudio de 1990 dedujo que 1 de cada 21 personas es portadora del síndrome.³

Además del HPS-1, el HPS-3 es prevalente en el centro y sur de la isla (prevalencia de 1 en 4,000, siendo 1 de cada 32 individuos el portador).^{2,4}

Etiología y patogénesis

Varios estudios han demostrado que el HPS-1 y el HPS-3 en Puerto Rico son causados por un efecto fundador. En el caso del HPS-1, se debe a una duplicación de 16-bp en el exón 15 del gen *HPS1* en el cromosoma 10q23⁵ y, en el caso de HPS-3, a una delección en regiones del gen *HPS3* en el cromosoma 3q24.⁶ Aún no se conoce el mecanismo exacto que resulta en la hipopigmentación, pero varios estudios han mostrado que los productos de estos genes son esenciales para el tráfico intracelular de proteínas. Estas mutaciones entonces causan defectos en el transporte hacia orgánulos

relacionados con lisosomas tal como los melanosomas, resultando en efectos en la piel y varios órganos.⁷⁻⁹

El albinismo en HPS es de tipo tirosinasa positivo, sobre la base de estudios en los cuales la incubación de bulbos de pelo de individuos con HPS en tirosina o DOPA resultó en la producción de melanina.¹⁰ La hipopigmentación entonces se puede deber al arresto o a un error en la transportación de enzimas como tirosinasa, Tyrp1 y TRP2/DCT, que juegan un rol en la producción y modificación de la pigmentación. Estudios de pacientes con HPS-1 o HPS-3 han demostrado que hay un error en la transportación de estas proteínas, del que resultan niveles bajos de melanina en los melanosomas.^{8,9,11}

El nivel de hipopigmentación es más variable en el HPS-3 que en el HPS-1. Por ejemplo, los pacientes con HPS-3 tienen la tez más pigmentada y el cabello castaño, con variaciones debidas a la herencia de los padres. Se dice que las enzimas melanogénicas en HPS-3 pueden tener acceso a los melanosomas a través de una ruta independiente de los productos del gen *HPS3*.¹²

Manifestaciones dermatológicas

Los pacientes de HPS tienen una gran variabilidad en la pigmentación de la piel y del pelo, con el grado de hipopigmentación variando de blanco a marrón claro. Se ha mostrado que la piel y el cabello oscurecen mientras los pacientes envejecen.^{3,13} En los ojos, la pigmentación varía de azul a castaño.

Existen varias complicaciones del albinismo comúnmente observadas. Algunos estudios han documentado que cerca del 50% de los pacientes con el síndrome (todos los tipos incluidos) tienen queratosis solares. Se dice que más del 80% de los pacientes tienen pecas o

lentigos. Un pequeño porcentaje desarrolla carcinoma de células escamosas y basocelulares (9%) como resultado de la exposición al sol durante la vida en una isla tropical.^{3,13}

Afortunadamente, el melanoma es raro, aunque ha sido documentado en pacientes con el síndrome.^{1,14}

Se ha reportado una frecuencia significativa de nevos melanocíticos (83%), incluyendo algunos nevos displásicos, acantosis nigricans en el cuello y axila (29%), hipertriosis o tricomegalia (70%) y múltiples equimosis (83%).¹³ Las equimosis están asociadas a la tendencia a sangrado.

Las manifestaciones cutáneas de los pacientes con HPS-3 tienden a ser menos severas, pero no se han estudiado en pacientes puertorriqueños.

Otras manifestaciones asociadas con el HPS

Además de manifestaciones dermatológicas, es importante mencionar que el HPS tiene múltiples complicaciones en el resto del cuerpo, incluyendo:

- Hematológicas: disfunción plaquetaria y diátesis hemorrágica;¹
- Pulmonares: fibrosis pulmonar en HPS-1, que es la mayor causa de mortalidad en estos pacientes con el 100% desarrollando esta complicación que se suele diagnosticar en la tercera o cuarta década de vida. La mortalidad asociada a HPS ocurre entre los 40 y 50 años, secundaria a fibrosis pulmonar;¹⁵
- Gastroenterológicas: inflamación gastrointestinal conocida como colitis asociada a HPS, que puede tener una presentación similar a la enfermedad de Crohn;¹
- Oftalmológicas: albinismo ocular, nistagmo periódico alternante, estrabismo, visión pobre, cataratas tempranas, hipoplasia de la fovea y pobre decusación de las fibras del nervio óptico. La mayoría de los pacientes son legalmente no-videntes^{1,2}; y
- Renales: algunos pacientes pueden padecer de enfermedad renal crónica.¹⁶

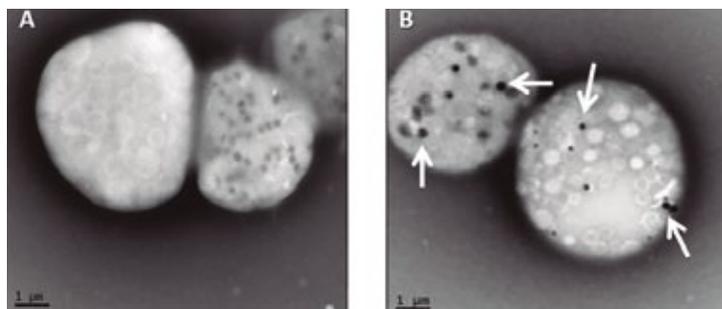
Diagnóstico

El HPS debe ser altamente sospechado en pacientes con albinismo y diátesis hemorrágica, en especial si son oriundos del área noroeste o central de la isla. En ciertos casos, el diagnóstico de albinismo puede ser más difícil en los pacientes con HPS-3.

En la niñez, con frecuencia los pacientes pueden presentar epistaxis recurrente y episodios de sangrado prolongado después de pequeños cortes, de vacunas, de procedimientos dentales o de cirugías menores. Ocurren, además, equimosis en las extremidades inferiores desde que gatean. Algunos síntomas visuales como fotosensibilidad, nistagmo y pobre visión también son comunes a una edad temprana.

El diagnóstico se puede confirmar molecularmente en base a la presencia de la duplicación de 16bp. En pacientes sin esta duplicación, se puede confirmar por la ausencia de gránulos densos en las plaquetas en un examen de microscopía electrónica. Esta es la prueba más precisa para diagnosticar el HPS, pero se necesitan pruebas genéticas para diferenciar el subtipo.

Es extremadamente importante hacer el diagnóstico a temprana edad para comenzar la protección solar en forma precoz. Además, sin un diagnóstico clínico y genético, las equimosis pueden levantar la sospecha de abuso infantil.^{2,13}



Microscopía electrónica: demuestra la ausencia de cuerpos densos en las plaquetas de un paciente puertorriqueño con HPS1 (A) versus múltiples cuerpos densos en plaquetas normales (B).¹⁷

Tratamiento

El tratamiento dermatológico del HPS consiste mayormente en prevenir las complicaciones asociadas a la hipopigmentación. Los pacientes deben evitar estar bajo el sol en las horas más calientes del día, usar ropa protectora, sombreros y protector solar UV-A/UV-B con un SPF de por lo menos 30 durante todo el año.^{13,18} El protector solar puede, además, disminuir la elastosis solar y la queratosis actínica.¹⁹

Prevenir la exposición al sol en la niñez es también de suma importancia, ya que se ha encontrado que esta

cuenta por un 80% de la exposición de por vida.²⁰ Los pacientes con el síndrome se benefician de exámenes frecuentes de toda la piel para detectar queratosis solares, cáncer de células escamosas, cáncer de células basales y melanoma. El tratamiento de cáncer de piel se debe basar en la utilización de terapias convencionales, al igual que en el resto de la población.

Manejo conjunto del paciente con HPS

Los pacientes con HPS deben evitar el uso de aspirina y sus derivados para prevenir episodios de sangrado prolongado, tanto en accidentes como en cirugías. Por el momento no existen terapias aprobadas para manejar la fibrosis pulmonar; se cuenta con la opción del trasplante pulmonar.¹⁷

El asesoramiento genético también puede ser indicado para aconsejar a los pacientes sobre el riesgo en familiares o en futuros hijos.¹ Además, se debe contar con el apoyo de otros especialistas para el manejo conjunto de los problemas oftalmológicos, gastroenterológicos, hematológicos y particularmente pulmonares para los pacientes con HPS-1.

Historia

Existen varias teorías sobre el origen del HPS en Puerto Rico. Se piensa que el gen fue traído por europeos (de España u Holanda) hace cinco siglos.²¹ Un estudio en particular encontró que familias con HPS-3 participantes en un mapa genético fueron rastreadas hasta un ancestro llamado Calixto Rivera, quien, se piensa, se mudó al centro de la isla durante la industrialización de las plantaciones de tabaco.⁶

Comentario

El síndrome de Hermansky-Pudlak es una enfermedad genética caracterizada por albinismo oculocutáneo que se presenta con varias complicaciones dermatológicas y multisistémicas. Puerto Rico es el lugar con la prevalencia más alta de HPS y en la isla se han reportado tanto el HPS-1 como el HPS-3. Se sabe que hay un paciente con HPS-2. La hipopigmentación es frecuentemente el primer indicador. La detección temprana es importante para prevenir la exposición solar desde una temprana edad. El cuidado durante toda la vida y los exámenes frecuentes de la piel son importantes para prevenir y detectar el daño solar y el cáncer de piel. 

Referencias

- Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [Updated 2017 Oct 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- De Jesus W, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Apr;41(2):238-246. Epub 2020 Apr 12.
- Witkop CJ, Almadovar C, Piñero B, Nuñez M. (1990). Hermansky-Pudlak syndrome (HPS). An epidemiologic study. *Ophthalmic paediatrics and genetics*, 11(3), 245-250.
- Torres M, Ramirez SI, Cadilla CL, Ramos G, Santiago PJ. (2010). Newborn screening for hermansky-pudlak syndrome type 3 in Puerto Rico. *J pediatric hematology/oncology*, 32(6), 448-453.
- Wildenberg SC, et al. (1995). A gene causing Hermansky-Pudlak syndrome in a Puerto Rican population maps to chromosome 10q2. *American journal of human genetics*, 57(4), 755-765.
- Anikster Y, Huizing, et al. (2001). Mutation of a new gene causes a unique form of Hermansky-Pudlak syndrome in a genetic isolate of central Puerto Rico. *Nature genetics*, 28(4), 376-380.
- Orlow SJ. (1995). Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. *J investigative Dermat.*, 105(1), 3-7.
- Boissy RE, Zhao Y, Gahl WA. (1998). Altered protein localization in melanocytes from Hermansky-Pudlak syndrome: support for the role of the HPS gene product in intracellular trafficking. *Laboratory investigation*, 78(9), 1037-1048.
- Richmond B, et al. (2005). Melanocytes derived from patients with Hermansky-Pudlak Syndrome types 1, 2, and 3 have distinct defects in cargo trafficking. *J of investigative dermatology*, 124(2), 420-427.
- Frenk E, Lattion F. (1982). The melanin pigmentary disorder in a family with Hermansky-Pudlak syndrome. *The Journal of investigative dermatology*, 78(2), 141-143.
- Boissy RE, et al. (2005). Melanocyte-specific proteins are aberrantly trafficked in melanocytes of Hermansky-Pudlak syndrome-type 3. *American J Pathology*, 166(1), 231-240.
- Wei ML. (2006). Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment cell research*, 19(1), 19-42.
- Toro J, Turner M, Gahl WA. (1999). Dermatologic manifestations of Hermansky-Pudlak syndrome in patients with and without a 16-base pair duplication in the HPS1 gene. *Arch Dermatol*, 135(7), 774-780.
- Okuma M, Sasaki K, Toi Y. (2018). A Case of Hermansky-Pudlak Syndrome with Malignant Melanoma. *Nishi Nihon Hifuka*. 80. 30-34.
- Vicary GW, Vergne Y, Santiago A, Young LR, Roman J. (2016). Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Annals American Thoracic Society*, 13(10), 1839-1846.
- Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V, Duffy, LF, Kuehl EM, et al. (1998). Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *NEJM*, 338(18), 1258-1264.
- El-Chemaly S, O'Brien KJ, Nathan SD, Weinhouse GL, et al. (2018). Clinical management and outcomes of patients with Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. *PLoS one*, 13(3), e0194193.
- Seward SL Jr, Gahl WA. (2013). Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics*, 132(1), 153-160.
- Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. (1995). High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Archives of dermatology*, 131(2), 170-175.
- Preston DS, Stern RS. (1992). Nonmelanoma cancers of the skin. *The New England journal of medicine*, 327(23), 1649-1662.
- Valencia A. ¿Por qué hay tantos albinos en Puerto Rico? *BBC News Mundo*, BBC, 2015.