



Nota clínica

Fibrosis pulmonar familiar en 2 hermanas mexicanas con síndrome de Hermansky-Pudlak

Ana C. Zamora^{a,*}, Delfino Alonso-Martínez^b, Lourdes Barrera^a, Felipe Mendoza^a, Miguel Gaxiola^c y Guillermo Carrillo^b^a Laboratorio de Fibrosis Pulmonar, Inmunoquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México DF, México^b Laboratorio de Fibrosis Pulmonar, Fibrosis Pulmonar, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México DF, México^c Departamento de Morfología, Fibrosis Pulmonar, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México DF, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2008

Aceptado el 5 de enero de 2009

On-line el 2 de mayo de 2009

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar intersticial

Degeneración de neumocitos tipo 2

Neumonía intersticial usual

RESUMEN

El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es una enfermedad autosómica recesiva que comúnmente se presenta en latinos de ascendencia puertorriqueña. Presentamos 2 casos clínicos de fibrosis pulmonar familiar en 2 hermanas mexicanas con SHP. La fibrosis pulmonar se confirmó por biopsia en una paciente. Esta comunicación demuestra que el SHP puede aparecer en población mexicana.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Familial Pulmonary Fibrosis in 2 Mexican Sisters with Hermansky-Pudlak Syndrome

ABSTRACT

Hermansky-Pudlak syndrome is an autosomal recessive disorder commonly found in individuals of Puerto Rican ancestry. We present 2 cases of familial pulmonary fibrosis in 2 Mexican sisters with Hermansky-Pudlak syndrome. Pulmonary fibrosis was biopsy-proven in 1 of the patients. This report shows that Hermansky-Pudlak syndrome may occur in individuals of Mexican ancestry.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Interstitial lung disease

Type 2 pneumocytes degeneration

Usual interstitial pneumonia

Introducción

El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por albinismo, diátesis hemorrágica y fibrosis pulmonar. La mayoría de los casos comunicados en la literatura médica corresponde a personas de ascendencia puertorriqueña. Hasta ahora no se ha descrito el SHP con fibrosis pulmonar familiar en personas mexicanas. Por lo tanto, consideramos de suma relevancia la difusión del caso de 2 hermanas mexicanas con esta asociación.

Observación clínica

Caso 1

Mujer de 60 años, albina, con epistaxis y púrpura de 2 años de evolución. Un año antes de acudir a consulta había comenzado a presentar disnea al ejercicio y tos no productiva. Las pruebas de función pulmonar mostraron un grave patrón restrictivo, con capacidad vital forzada del 42%, volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 50% y capacidad de difusión de monóxido de carbono del 60% del predicho. La tomografía computarizada de alta resolución (fig. 1A) mostró una imagen discreta y difusa de vidrio deslustrado, así como opacidades reticulares en parche sin panal de abeja. La biopsia de pulmón a cielo abierto demostró neumonitis intersticial fibrosante, de predominio subpleural, panal de abeja microscópico y focos de fibroblastos. Había áreas de pulmón normal adyacentes a las zonas de pulmón con fibrosis. Además se observaron áreas de neumonía organizada en parche,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zamora72@gmail.com (A.C. Zamora).

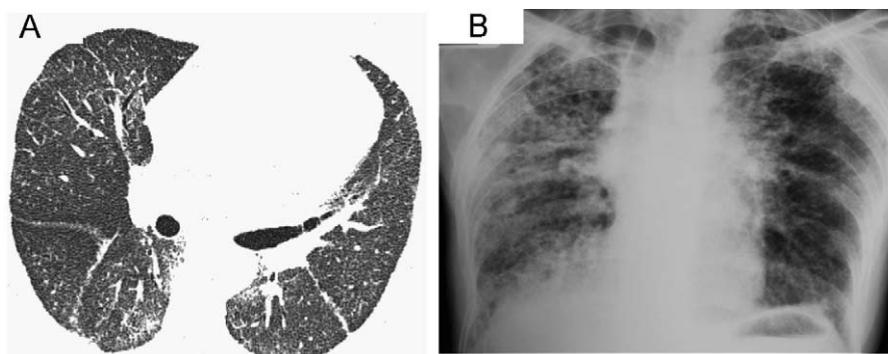


Figura 1. La tomografía computarizada de alta resolución (A) muestra una imagen discreta y difusa de vidrio deslustrado, así como opacidades reticulares periféricas y en parche. No se aprecia panal de abeja. La radiografía de tórax (B) demostró disminución de los volúmenes pulmonares e infiltrados reticulonodulares de predominio apical, así como panal de abeja periférico y bibasal con ensanchamiento de la arteria pulmonar.

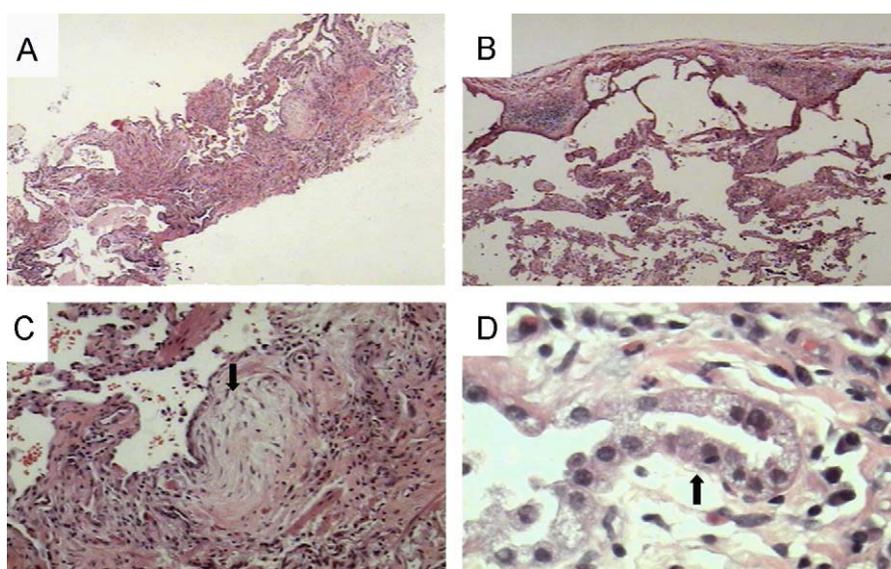


Figura 2. A y B: vistas panorámicas donde se aprecia la afección predominantemente periférica. (Hematoxilina-eosina, aumento original $\times 1$ y $\times 10$.) C: se aprecia un foco de miofibroblastos, indicado por la flecha. (Hematoxilina-eosina, aumento original $\times 10$.) D: gran hipertrofia y vacuolización de neumocitos tipo 2 (flecha). (Hematoxilina-eosina, aumento original $\times 40$.)

así como proliferación y vacuolización de neumocitos tipo 2 con zonas de bronquiolitis constrictiva y metaplasia bronquiolar o lambertosis. Estos hallazgos eran indicativos de neumonía intersticial usual, pero con características especiales (fig. 2). Dada la presencia de albinismo, se realizó una aspiración de médula ósea que mostró megacariocitos llenos de gránulos densos y cuerpos de lipofusina, lo que permitió confirmar el diagnóstico de SHP. La paciente presentó un curso agresivo y progresivo de la disnea, y murió un mes después.

Caso 2

Mujer de 56 años, con albinismo oculocutáneo, hermana de la paciente anterior, a quien se examinó en nuestra institución 10 años antes de tratar al caso 1. Acudió a consulta con una historia de 10 meses de evolución de disnea al ejercicio, tos seca y dolor torácico. Desde hacía 3 años presentaba diátesis hemorrágica caracterizada por epistaxis, hematomas y gingivorragia. Se le realizó una espirometría que reveló un grave patrón restrictivo, con capacidad vital forzada del 31% y volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 37% del predicho. Los estudios de laboratorio hematológicos demostraron que tanto las plaquetas

como los tiempos de coagulación estaban dentro de los límites normales. La radiografía de tórax demostró disminución de los volúmenes pulmonares e infiltrados reticulonodulares de predominio apical, así como panal de abeja periférico y bibasal con ensanchamiento de la arteria pulmonar (fig. 1B). Debido a lo avanzado del daño pulmonar no fue posible realizar biopsia pulmonar a cielo abierto. Se le administró tratamiento con oxígeno, el curso fue progresivo y la paciente murió un mes después de acudir a consulta.

Diez años más tarde, al examinar a su hermana, el caso 1, en el que se comprobó la presencia de SHP por biopsia de médula ósea, reevaluamos el caso 2, que presentaba los mismos síntomas tanto hematológicos como pulmonares, así como los rasgos fenotípicos de albinismo, lo que constituye la tríada del SHP, que se compone de albinismo, diátesis hemorrágica y fibrosis pulmonar¹.

Discusión

El SHP se describió por primera vez en 1959, cuando los Dres. Hermansky y Pudlak comunicaron la presencia, en pacientes albinos, de un síndrome caracterizado por diátesis hemorrágica y fibrosis pulmonar². En Puerto Rico el SHP se encuentra en 5 de

cada 6 albinos³. Se han identificado al menos 8 subtipos de SHP en personas de diferentes etnias (Puerto Rico, Japón y Europa). Los subtipos 1 y 4 son los que se asocian a una fibrosis pulmonar más grave⁴. En México el SHP es extremadamente infrecuente: sólo se han comunicado 3 casos en la literatura médica^{1,5}. La fibrosis pulmonar que desarrollaron las pacientes estudiadas fue muy intensa, lo que indica que posiblemente presentaran el subtipo 1 o 4. Sin embargo, no tenían ascendencia puertorriqueña y era descendientes de mestizos mexicanos. Esto indica que es posible que el síndrome fuera consecuencia de una mutación de novo; de hecho, en la literatura médica se ha comunicado que un 50% de los pacientes de origen no puertorriqueño pueden presentar mutaciones de novo⁴.

El SHP es un trastorno autosómico recesivo, consecuencia de una formación y un transporte anormales de vesículas intracelulares en melanosomas, plaquetas y lisosomas, lo que da lugar a la acumulación de cuerpos ceroides de lipofuscina^{6,7}. La patogenia de la fibrosis pulmonar en el SHP parece estar asociada a la acumulación de estos cuerpos ceroides de lipofuscina en el interior de los neumocitos tipo 2, unida a la acumulación de surfactante y otras moléculas en macrófagos. Asimismo, en modelos animales de SHP se ha descrito la deficiencia de secreción de surfactante, lo que conduce a la acumulación de cuerpos lamelares gigantes en neumocitos tipo 2⁸. Esta acumulación anormal de proteínas en el compartimiento endosómico lleva a la reparación aberrante y a la fibrosis en respuesta a una lesión^{9,10}. Es interesante observar que la patogenia del SHP guarda cierta similitud con las hipótesis propuestas para la patogenia de la fibrosis pulmonar familiar, donde algunas proteínas como el surfactante C no funcionan correctamente debido a un plegamiento anormal de las mismas^{11,12}. Esto da lugar a un estado de estrés del retículo endoplásmico, lo que genera una respuesta de reparación anormal y, por lo tanto, fibrosis^{13,14}.

La fibrosis pulmonar secundaria al SHP tiene características únicas que la distinguen de la neumonía intersticial usual, que por regla general se presenta en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Estas características son: degeneración vacuolar de los neumocitos tipo 2, bronquiolitis constrictiva y panal de abeja microscópico que no necesariamente se encuentra en la periferia, como sucede en pacientes con FPI^{9,15}. En el caso 1 se sospechó la presencia de SHP no sólo por el albinismo, sino sobre todo porque la tomografía computarizada de alta resolución no era típica de la FPI asociada a neumonía intersticial usual, ya que mostraba imagen de vidrio deslustrado y no había panal de abeja macroscópico. Más aún, en la histopatología se observaban 2 de las 3 características patológicas del SHP: bronquiolitis constrictiva y degeneración vacuolar de los neumocitos tipo 2. Cabe mencionar que, aunque estos cambios histopatológicos se parecen a los de la neumonía intersticial usual, el curso de nuestras pacientes fue mucho más agresivo que el de los afectados por FPI asociada a

neumonía intersticial usual, que, como se sabe, tienen un pronóstico de 3 años a partir del diagnóstico¹⁶.

En conclusión, en nuestro conocimiento, éste es el primer caso comunicado de SHP asociado a fibrosis pulmonar familiar en población mexicana. Si bien el SHP está bien reconocido en pacientes puertorriqueños, hay que tener en mente este diagnóstico en pacientes mexicanos/mestizos.

Bibliografía

- 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;14:162-9.
- Witkop CJ, Nunez Babcock M, Rao GH, Gaudier F, Summers CG, Shanahan F, et al. Albinism and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R*. 1990;82:333-9.
- Oh J, Ho L, Ala-Mello S, Amato D, Armstrong L, Bellucci S, et al. Mutation analysis of patients with Hermansky-Pudlak syndrome: a frameshift hot spot in the HPS gene and apparent locus heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 1998;62:593-8.
- Pierson DM, Ionescu D, Qing G, Yonan AM, Parkinson K, Colby TC, et al. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. A case report and review. *Respiration*. 2006;73:382-95.
- Schallreuter KU, Frenk E, Wolfe LS, Witkop CJ, Wood JM. Hermansky-Pudlak syndrome in a Swiss population. *Dermatology*. 1993;187:248-56.
- Richmond B, Huizing M, Knapp J, Koshoffer A, Zhao Y, Gahl WA, et al. Melanocytes derived from patients with Hermansky-Pudlak Syndrome types 1, 2, and 3 have distinct defects in cargo trafficking. *J Invest Dermatol*. 2005;124:420-7.
- Huizing M, Gahl WA. Disorders of vesicles of lysosomal lineage: the Hermansky-Pudlak syndromes. *Curr Mol Med*. 2002;2:451-67.
- Guttentag SH, Akhtar A, Tao JQ, Atochina E, Rusiniak ME, Swank RT, et al. Defective surfactant secretion in a mouse model of Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33:14-21.
- Nakatani Y, Nakamura N, Sano J, Inayama Y, Kawano N, Yamanaka S, et al. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch*. 2000;437:304-13.
- Tang X, Yamanaka S, Miyagi Y, Nagashima Y, Nakatani Y. Lung pathology of pale ear mouse (model of Hermansky-Pudlak syndrome 1) and beige mouse (model of Chediak-Higashi syndrome): severity of giant lamellar body degeneration of type II pneumocytes correlates with interstitial inflammation. *Pathol Int*. 2005;55:137-43.
- Thomas AQ, Lane K, Phillips III J, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1322-8.
- Whitsett JA. Genetic basis of familial interstitial lung disease: misfolding or function of surfactant protein C? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1201-2.
- Dong M, Bridges JP, Apsley K, Xu Y, Weaver TE. ERdj4 and ERdj5 are required for endoplasmic reticulum-associated protein degradation of misfolded surfactant protein C. *Mol Biol Cell*. 2008;19:2620-30.
- Nogee LM, Dunbar III AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344:573-9.
- Thomas de Montpréville V, Mussot S, Dulmet E, Darteville P. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome is not fully usual. *Ann Pathol*. 2006;26:445-9.
- Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58:143-8.