

Síndrome de Hermansky-Pudlak y distrés respiratorio neonatal: a propósito de un caso

Hermansky-Pudlak sindromea eta jaioberriaren arnasteko zailtasuna: kasu baten harira

U. Izpura Bueno, L. Ugarte Mugarza,
A. Oliver Olid, B. Ramos Lacuey,
M. Herranz Aguirre

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario
de Navarra. Pamplona

LABURPENA

Sarrera: Hermansky-Pudlak sindromea, lisosomen sorreran gertatzen den alterazio baten ondorioa da. Sindrome honek albinismo okulokutanea, diatesi hemorragikoa eta batzuetan biriketako fibrosia, kolitis granulomatosa eta immunoeskasia eragiten ditu.

Kasu klinikoa: 36+1 asteko jaioberria, Hermansky-Pudlak 2 sindromearen jaio aurretiko diagnostikoa duena. Jaiotzean hipoxemia progresiboa aurkeztu du, aireztapen mekaniko inbasiboaren beharra izanik eta ondoren VAFOra aldatuz. Kardiopatia estrukturala baztertu zen, baina biriketako hipertentsioaren parametroak aurkeztu zituen. Aireztapen mekanikoa optimizatu arren eta 85%eko FiO₂arekin, hipoxemia ez zen hobetu. Egoera horretan, surfaktantea administratzea erabaki zen, erantzuna egokia izanik.

Eztabaida: Hermansky-Pudlak sindromea, lisosomen sorreran gertatzen den alterazio batekin lotuta dago eta horien artean daude II motako pneumozitoen gorputz lamelarrak. Hori dela eta, sindrome hori daukan jaioberri baten arnas zailtasunaren aurrean, surfaktantearen administrazioa baloratzea komeni da. Izan ere sindrome honek, surfaktantearen eskasiarekin lotura izan dezake.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno producido por alteración en la formación de lisosomas que condicionan un síndrome caracterizado por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica y, en ocasiones, fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa e inmunodeficiencia.

Caso clínico: Recién nacido de 36+1 semanas de edad gestacional con diagnóstico prenatal de síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 que al nacimiento presenta hipoxemia progresiva precisando soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva progresando a VAFO y con datos de hipertensión pulmonar y descartando la presencia de cardiopatía estructural. A pesar de aumento de soporte persiste hipoxemia con FiO₂ máxima de 85% y se decide surfactación con buena evolución posterior.

Discusión: El síndrome de Hermansky-Pudlak se caracteriza por la alteración en la formación de lisosomas, entre los que se encuentran los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II. Es por eso que ante un caso de distrés respiratorio neonatal en un paciente diagnosticado de este síndrome conviene valorar la administración de surfactante debido al posible déficit de surfactante asociado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno caracterizado por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica y, en algunos pacientes, se acompaña de fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa e inmunodeficiencia. Se trata de una condición poco frecuente con una prevalencia de 1-9/1.000.000, siendo más frecuente en ciertas regiones como en la población portoricense⁽¹⁻³⁾.

Es un síndrome de herencia autosómica recesiva y existen 11 tipos de este síndrome asociados a mutaciones en 11 genes. Estas mutaciones producen alteraciones en la formación de los lisosomas y en organelas relacionadas con los lisosomas, como son los melanosomas, los gránulos delta plaquetares, los cuerpos de Weibel-Palade endoteliales, los gránulos de los linfocitos T supresores y NK y también los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II^(2,3).

A nivel pulmonar, se caracteriza por presentar fibrosis pulmonar, de similares características a la fibrosis pulmonar idiopática, presente especialmente en los subtipos 1, 2 y 4. Las manifestaciones suelen iniciarse a los 30 años y más precozmente en el subtipo 2, siendo los primeros síntomas la presencia de disnea y tos no productiva^(2,3).

CASO CLÍNICO

Recién nacido de 36+1 semanas de edad gestacional con diagnóstico prenatal mediante biopsia corial de síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 con mutación en homocigosis del gen AP3B1.



Figura 1. Rx de tórax.

Destaca como antecedentes familiares de interés dos hermanos afectados de la misma mutación (uno de ellos fallecido a los 15 meses en contexto de sepsis y con diagnóstico de la mutación postmortem) y 2 hermanos sanos. Presenta también antecedentes de consanguinidad, siendo los padres primos carnales. Como antecedentes obstétricos cursa embarazo sin incidencias, destacando en ecografías prenatales la presencia de IT hasta 180 mmHg, sin otras alteraciones.

Al nacimiento precisa soporte respiratorio por cianosis generalizada a los 5 minutos de vida con SpO_2 70-75%, destacando soplo pansistólico IV/VI en mesocardio y con respuesta positiva a test de hipoxia (FiO_2 máxima 40%), precisando ingreso en UCI-Neonatal para continuar con soporte respiratorio por distrés respiratorio y tendencia a hipoxemia.

Al ingreso se inicia VNI con hipoxemia progresiva hasta FiO_2 máxima de 0,53 y distrés respiratorio a pesar de optimización parámetros, por lo que se decide intubación a las 11 horas de vida y se inicia antibioterapia con ampicilina y gentamicina. En ecografía pulmonar se visualiza patrón alveolo-intersticial bilateral, concordante con un patrón alveolar bilateral observado en la radiografía de tórax (Fig. 1) y en ecocardiografía destaca hipertensión pulmonar suprasistémica (SIV tipo II, FOP derecha-izquierda) iniciando ON 20 ppm y epoprostenol dosis máxima 20 ng/kg/min, que tras observar escasa respuesta se retiran.

Durante las horas posteriores presenta dificultades en la ventilación con patrón res-

trictivo y mayores necesidades de presión pico por lo que se inicia VAFO precisando soporte vasopresor con noradrenalina y dopamina, y se escala antibioterapia a ampicilina y cefotaxima ante aumento leve de PCR (55 mg/L). A pesar de ello presenta empeoramiento de la hipoxemia con FiO_2 máxima de 85% por lo que el 2º día de vida se realiza surfactación con buena respuesta, pudiendo realizar cambio a ventilación convencional a los 3 días de vida y extubación a los 7 días de vida. A los 9 días de vida se suspende antibioterapia tras resultados microbiológicos negativos (hemocultivo, PCR CMV en orina, PCR sepsis y frotis periféricos). A nivel hematológico no presenta alteraciones, pero dada la predisposición del síndrome de Hermansky-Pudlak a realizar síndrome hemofagocítico, se valora por parte de Infectología pediátrica y se realiza estudio en hospital de referencia, observando capacidad citotóxica de células NK muy disminuidas y ausencia de degranulación, compatible con afectación inmune severa y alto riesgo de síndrome de activación macrofágica. Durante el ingreso posterior se retira soporte respiratorio el día 33 de vida y presenta dificultad para la alimentación por boca, precisando continuar alimentación mediante sonda nasogástrica al alta.

En controles analíticos posteriores presenta neutropenia asociada al síndrome y tras confirmación de neutropenia se inicia factor estimulante de colonias 3 veces por semana con buena evolución posterior.

DISCUSIÓN

El distrés respiratorio neonatal es una patología de alta incidencia y de múltiples causas. En nuestro paciente la causa inicial de distrés respiratorio más probable si consideramos la edad gestacional es la taquipnea transitoria⁽⁴⁾. Ante un cuadro de distrés respiratorio de mala evolución debemos considerar otras posibilidades diagnósticas, momento en el que entra en juego la afectación genética conocidas.

En el síndrome de Hermansky-Pudlak la afectación pulmonar se caracteriza principalmente por un cuadro clínico similar a la fibrosis pulmonar idiopática con inicio en la tercera década de la vida^(1,3).

Sin embargo, la fisiopatología de esta condición con alteración en la formación de lisosomas y en organelas relacionadas, como es el caso de los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo 2, parece explicar una situación de déficit de surfactante en el periodo neonatal⁽²⁾.

Concretamente, los pacientes con SHP tipo 2 con mutación en el complejo AP3B1, esencial para la función de lisosomas y prelisosomas, parecen más susceptibles de padecer una disfunción de la proteína de surfactante⁽⁵⁾.

Esta posibilidad apoya la valoración de administración de surfactante de forma precoz, a pesar de no presentarse en el contexto habitual de este tratamiento, es decir, pacientes prematuros con signos de enfermedad de membrana hialina.

En definitiva, ante una mala evolución, es importante considerar posibles alternativas diagnósticas a la idea inicial que nos permitan el empleo de terapias específicas para su patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, Hernandez-Gutierrez A, Eberle A, Yang D, Zhou Y. Hermansky-Pudlak Syndrome and lung disease: pathogenesis and therapeutics. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 644671.
2. Introne WJ, Huizing M, Malicdan MCV, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
3. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 505.
4. Richard Martin, MD (2024). Overview of neonatal respiratory distress and disorders of transition. In Joseph A Garcia-Prats, MD (ed), UpToDate. Retrieved October 22, 2024.
5. Baumann T, Vargas S, Sun Y, Casey AMH. Neonatal presentation of Hermansky Pudlak type 2 lung disease (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207: A5478.