8. Hermansky–Pudlak Sendromu

Doç. Dr. Sibel GÜNAY[1], Prof. Dr. Ersin GÜNAY[2]

[1] Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
[2] Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Hermansky-Pudlak Sendromu (HPS), lizozomla ilişkili organellerin biyogenezinde görev alan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, okülokutanöz albinizm ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama diyatezi ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Tanımlanmış 11 genetik alt tipi bulunan sendromun klinik özellikleri, etkilenen gen ve protein kompleksine göre değişkenlik göstermektedir. Pulmoner fibrozis, özellikle HPS-1, HPS-2, HPS-4 ve HPS-10 alt tiplerinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen başlıca komplikasyonlardan biridir. Fibrozis gelişiminde alveoler tip II epitel hücrelerindeki lameller cisimcik anomalileri, sürfaktan metabolizmasındaki bozukluklar, hücresel stres, otofaji kusurları ve alveolar makrofaj aktivasyonu rol oynamaktadır. HPS ile ilişkili pulmoner fibrozis, klinik ve radyolojik açıdan idiyopatik pulmoner fibrozis ile benzer özellikler gösterebilse de eşlik eden sistemik bulgular ve genetik özellikler ayırıcı tanıda yol göstericidir. Hastalığa özgü, etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi henüz bulunmamaktadır. Antifibrotik tedavilere ilişkin klinik veriler sınırlıdır ve ilerlemiş pulmoner fibrozisi olan hastalarda akciğer transplantasyonu gündeme gelmektedir. Bu nedenle özellikle pulmoner fibrozis gelişme riski taşıyan genetik alt tiplerde erken tanı, solunum fonksiyonlarının düzenli takibi ve uygun hastaların zamanında transplantasyon açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

I. GİRİŞ

Hermansky-Pudlak Sendromu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Görülme sıklığı tüm dünyada milyonda 1-2'dir. İnsanlarda 11 farklı HPS alt tipi (HPS-1'den HPS-11'e kadar) tanımlanmıştır (1). HPS genlerindeki mutasyon sonucunda çeşitli organlarda bulunan dokuya özgü lizozom ilişkili organellerin oluşumunda ve fonksiyonlarında ortaya çıkan kusurlardan kaynaklanan semptom ve bulgular görülür. Tüm olgularda şiddeti değişen oranlarda okülokutanöz albinizm (OCA) ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama diyatezi vardır. HPS geninin alt tipine göre pulmoner fibrozis, immün yetmezlik, granülomatöz kolit ve nörolojik semptomlar gelişebilir (2).

II. PATOGENEZ

Hastalığın ilk kez tanımlandığı 1959 yılından günümüze kadar insanlarda HPS'ye yol açan 11 farklı HPS geni tespit edilmiştir. Bu genler tarafından kodlanan Adaptör Protein Kompleksi-3 (AP-3) ve Lizozom İlişkili Organel Kompleksleri (BLOC-1, BLOC-2 ve BLOC-3); çeşitli dokulardaki lizozom ilişkili organellerin (Lysozom Related Protein-LRO) oluşumunda ve fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemli rol oynar. Alveol Tip 2 epitel (AT2) hücrelerinin lameller cisimleri, pigment hücrelerinin melanozomları, trombositlerin alfa ve yoğun granülleri, vasküler endotel hücrelerindeki Weibel-Palad cisimleri, Natural Killer hücrelerde ve sitotoksik T lenfositlerdeki litik granüller ile lökositlerdeki bazofilik ve azurofilik gra-

Tablo 1. Hermansky Pudlak Sendormu alt tiplerine özgü belirtiler ve LRO kusurları (3. kaynaktan yararlanarak derlenmiştir).

HPS alt tipi	Belirtiler	LRO kusurları
Tüm alt tipler	Okülokütanöz veya oküler albinizm	Melanozom
Tüm alt tipler	Kanama eğilimi	Yoğun granüller, Weibel-Palade cisimcikleri
HPS-1, HPS-3, HPS-4, HPS-6	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Büyük yoğun çekirdekli veziküller
HPS-1, HPS-2, HPS-4 ve HPS-10	HPS ile ilişkili interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis	Lameller cisimcikler
HPS-2, HPS-10	Bağışıklık yetmezliği	MHC sınıf II organelleri
HPS-2, HPS-9, HPS-10	Nötropeni	Azürofilik granüller
HPS-2	Hemofagositik lenfohistiyositoz	Litik granüller
HPS-9, HPS-10	Nöropsikolojik belirtiler	Sinaptik veziküller

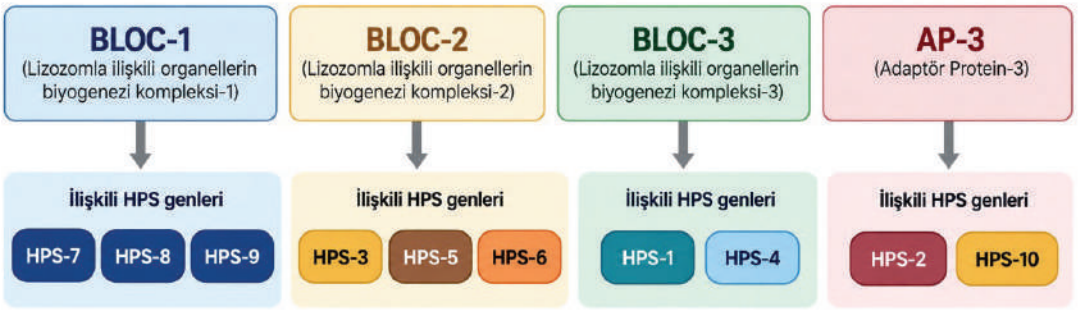
Kısaltmalar: HLH: Hemofagositik lenfohistiyositoz; HPS: Hermansky-Pudlak sendromu; LRO: Lizozomla ilişkili organel; MHC: Majör histokompatibilite kompleksi.

nüller, nöronlardaki sinaptik kesecikler en iyi bilinen lizozom ilişkili organellerdir (3). HPS genlerindeki mutasyonlar sonucunda ilişkili organelin bulunduğu organ ile ilgili semptom ve bulgular ortaya çıkar. Hipopigmentasyon, trombosit anormallikleri, immün yetmezlik ve pulmoner fibrozis dahil olmak üzere HPS'nin tüm semptom ve bulguları LRO'lardaki bir kusurla ilişkilidir (Tablo 1) (3).

Hermansky-Pudlak sendromunda, lizozomla ilişkili organellerin biyogenezinde görev alan BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3 ve AP-3 komplekslerindeki bozukluklar, farklı HPS alt tiplerinin gelişiminden sorumludur. BLOC-1 kompleksindeki bozukluklar HPS-7, HPS-8 ve HPS-9; BLOC-2 kompleksindeki bozukluklar HPS-3, HPS-5 ve HPS-6; BLOC-3 kompleksindeki bozukluklar HPS-1 ve HPS-4; AP-3 kompleksindeki bozukluklar ise HPS-2 ve HPS-10 alt tipleriyle ilişkilidir (Şekil 1) (3,4).

BLOC-1 ve BLOC-2 ile ilgili mutasyonların olduğu olgular daha hafif okülokutanöz albinizm semptomlarıyla seyreder ve pulmoner fibrozis genellikle görülmez. HPS pulmoner fibrozis (HPS-PF)'i esas olarak BLOC-3 veya AP-3 protein komplekslerindeki işlevsel kusurlardan kaynaklanmaktadır. BLOC-3 ile ilişkili olan HPS alt tiplerinde pulmoner fibrozis gelişimi de dahil olmak üzere en ciddi komplikasyonlar görülür. En yaygın rastlanan HPS geni HPS-1'dir ve bu alt tipteki olguların hemen hepsinde pulmoner fibrozis görülür. HPS-2 ve HPS-4 alt tiplerinde ve daha nadir olarak HSP-10 alt tipinde pulmoner fibrozis ortaya çıkabilir (2). HPS-2, AP3B1 varyantına bağlıdır ve pulmoner tutulum çocuk ve genç erişkin yaşlarda görülebilir. Gochuico ve ark.'nın HPS-2 hastalarını değerlendirdiği çalışmada çocuklar ve genç erişkinlerde interstisyel akciğer hastalığı gösterilmiş; ağır olgularda pulmoner fibrozis, sekonder pulmoner hipertansiyon ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları bildirilmiştir (4).

Şekil 1. Hermansky-Pudlak sendromu alt tiplerinin lizozomla ilişkili organellerin biyogenezinde görev alan protein komplekslerine göre sınıflandırılması (3 ve 4. kaynaklardan yararlanarak derlenmiştir).



BLOC-1, BLOC-2 ve AP-3 proteinleri melanozom oluşumunda fonksiyon gören LRO'lar ile ilişkilidir. BLOC-3, GTPazları aktive ederek hücre içi sinyalizasyon ve protein taşınmasını düzenleyen bir guanin nükleotid değişim faktörüdür (Rab32 ve Rab38) (2). Rab32/38'in fonksiyonundaki bozulmalar trombosit ve melanozom oluşumunda değişikliklere ve pigmentasyon kusurlarına neden olarak HPS-1 hastalarında görülen okülokutanöz belirtilere yol açar. Ayrıca, Rab38, AT2 hücrelerindeki lamellar cisimlerin olgunlaşmasına ve korunmasına, sürfaktan oluşumuna ve sağlıklı alveol epitel yapısının sürdürülmesine yardımcı olur. Rab38 yokluğunda AT2 hücrelerinde sürfaktan yapısı bozulur ve bu da HPS-1 ve HPS-4 alt tiplerine sahip hastalarda görülen ilerleyici akciğer fibrozisine yol açar (5).

Pulmoner Fibrozisin Patogenezi

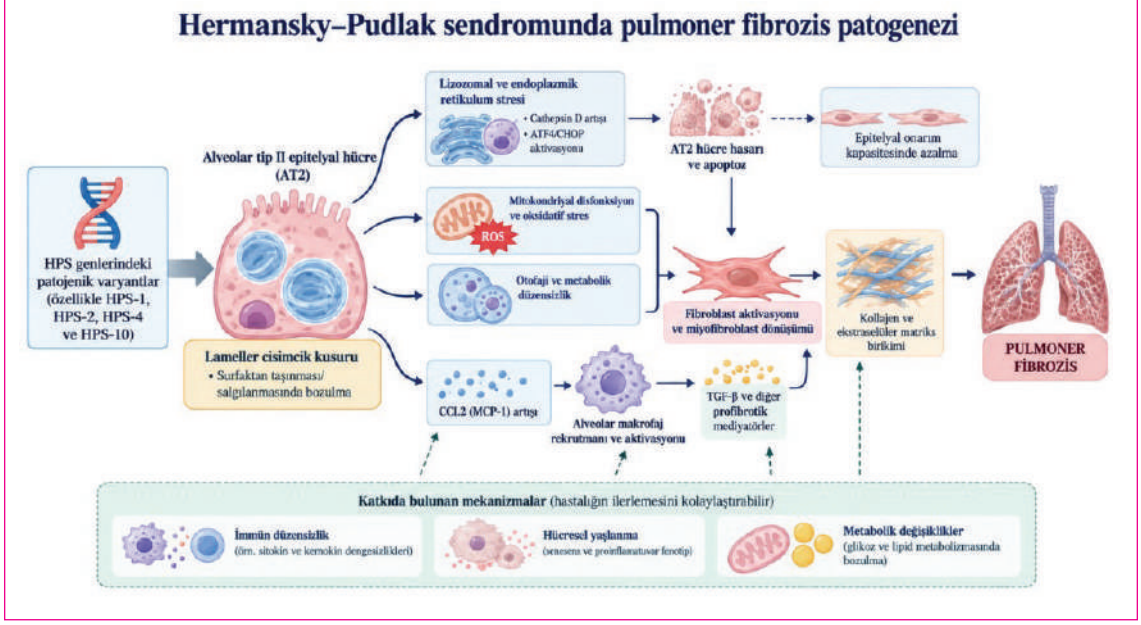
HPS-PF patogenezinde etkisi en iyi bilinen faktör AT2 hücrelerinin disfonksiyonudur. AT2 hücrelerindeki lameller cisimcikler surfaktanın depolanması ve sekresyonundan sorumlu lizozom ilişkili organellerdir. Çalışmalarda HPS-1 mutasyonu olan farelerde AT2 hücrelerinde anormal dev lameller cisimcikler oluştuğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak AT2 hücrelerinde ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin, AT2 hücresi apoptozuna, fibroblast proliferasyonuna ve pulmoner fibrozise yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 2) (5,6).

HPS mutasyonu olan farelerde lizozomal ve endoplazmik retikulum stresi gözlemlenmiş ve bu durum AT2 hücrelerinin apoptozu ve fibroblast proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca HPS'li farelerde mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu aşırı reaktif oksijen türlerinin, pulmoner inflamasyon ve fibroblast aktivasyonuna yol açabileceği ve bunun da HPS-PF'nin bir diğer önemli etkeni olabileceği düşünülmektedir (1).

HPS ile ilişkili pulmoner fibrozisin patogenezinde alveoler epitel hücreleri ile makrofajlar arasındaki etkileşimin de rol oynadığı gösterilmiştir. Young ve ark.'nın HPS-1 ve HPS-2 fare modellerinde gerçekleştirdiği çalışmada, alveoler tip II epitel hücrelerinden artmış MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) salınımının pulmoner interstisyel makrofaj birikimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. MCP-1/CCR2 (C-C Motif Chemokine Receptor 2) sinyal yolunun genetik olarak engellenmesi, makrofaj birikimini ve düşük doz bleomisin ile indüklenen fibrotik yanıtı azaltmıştır. Ayrıca, makrofaj kaynaklı TGF-β'nın alveoler epitel hücrelerinde apoptozu ve MCP-1 üretimini artırarak fibrotik süreci besleyen bir geri bildirim döngüsü oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, alveoler epitel hücresi-makrofaj etkileşiminin HPS ile ilişkili pulmoner fibrozis (HPS-PF) gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır (7).

HPS ile ilişkili pulmoner fibrozis hastalarında periferik kandaki aktive T ve B lenfosit düzeylerinin arttı-

Şekil 2. Hermansky-Pudlak sendromunda pulmoner fibrozisin hücresel ve moleküler patogenezi (1 ve 5 numaralı kaynaklardan yararlanılarak derlenmiştir).



ğı ve bu artışın leptin düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (8). Bir başka çalışmada ise HPS'li hastaların mast hücrelerinde anormal granül oluşumu ile birlikte interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), fibronektin-1 (FN1) ve galektin-3 (Gal-3) salınımında artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, mast hücrelerinin profibrotik mediyatörlerin salınımı ve fibroblast aktivasyonu yoluyla HPS-PF patogenezine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (9). Bununla birlikte, lenfosit aktivasyonu ve mast hücre disfonksiyonunun HPS-PF gelişimindeki rolünü ve altta yatan moleküler mekanizmaları ortaya koymak için mevcut veriler henüz yeterli değildir.

Fibrositler, kemik iliği kökenli, dolaşımda bulunan, CD45 pozitif mezenkimal öncü hücreler olup vimentin, fibronektin ve tip I ve III kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerini eksprese ederler. İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalarında yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki fibrosit sayısının arttığı gösterilmiştir (10). HPS'li hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise periferik kandaki CXCR4 pozitif ($CXCR4^+$) fibrosit düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Bu bulgular, dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin HPS ile ilişkili pulmoner fibroziste prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan deneylerinde BLOC-3 gen mutasyonlarını taşıyan farelerin MMP-2 ve MMP-9'un miktarında ve enzimatik aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak MMP aktivitesi ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir (12). HPS-PF'ye katkılarını daha iyi anlamak için MMP'lerin düzeyini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bazı çalışmalarda, HPS-1 proteininin kaybının otofajinin bozulmasına yol açtığı, bunun da lameller cisim dejenerasyonuna ve AT2 epitel apoptozuna katkıda bulunduğu ve dolayısıyla ortaya çıkan kusurlu otofajinin HPS-PF'nin başlamasında ve gelişmesinde kritik rol oynayabileceği bildirilmiştir (13).

III. EPİDEMİYOLOJİ

Hermansky-Pudlak sendromu, dünya genelinde tüm popülasyonlarda görülebilen nadir bir genetik hastalıktır. Genel popülasyondaki prevalansının milyonda 1-2 olduğu tahmin edilmekle birlikte, özellikle Porto Riko'da belirgin bir kümelenme göstermekte ve bazı bölgelerde görülme sıklığı 1/1.800'e ulaşmaktadır (5). Hafif hipopigmentasyon ve silik klinik bulgularla seyreden olguların tanı alamaması nedeniyle gerçek prevelansın bildirilenden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Hastalık her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmektedir.

IV. KLİNİK

Tüm HPS alt tiplerinde şiddeti değişen oranlarda okülokutanöz albinizm ve kanama diyatezi görülür. HPS geninin alt tipine göre pulmoner fibrozis, immün yetmezlik, granülomatöz kolit ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Pulmoner fibrozis, HPS-1 gen mutasyonu olanların neredeyse tümünde, HPS-2, HPS-4 ve HPS-10 gen mutasyonu olan hastaların ise bir kısmında görülür. HPS-3, HPS-5 ve HPS-6 alt tipleri daha hafif semptom ve bulgularla seyreder (5).

1. Okülokutanöz Albinizm

Melanozomlar, melanin sentezi ve depolanmasında rol oynayan lizozomla ilişkili organellerdir. Ciltteki melanositlerde ve retina pigment epitel hücrelerinde bulunurlar ve HPS'de bu organellerin oluşumu ve fonksiyonlarındaki bozukluk okülokutanöz albinizme neden olur. Tüm HPS alt tiplerinde görülür, ancak HPS-1 ve HPS-4 alt tiplerinde albinizm bulguları şiddetlidir. Diğer tiplerde daha hafif bulgular olabilir. HPS hastalarında saç rengi beyaz, sarı veya açık kahverengi olabilir. Cilt beyaz veya açık renklidir ve güneşe karşı hassastır. UV ışınlara bağlı cilt hasarı riski fazladır ve buna bağlı olarak cilt yaşlanması, keratoz gelişimi ve cilt kanserlerinin görülme sıklığı artmıştır. Gözlerde iriste renk azalması, nistagmus, fotofobi ve görmede azalma olabilir (5). Nistagmus olan hastalarda pulmoner fibrozis gelişme riski, oküler albinizm olanlara göre daha fazladır (1).

2. Kanama Diyatezi

HPS'de trombositlerdeki lizozom ilişkili organeller olan alfa ve yoğun granüllerin yokluğu veya fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak trombosit depolama havuzundaki yetersizlik sonucunda koagülasyon bozukluğu ortaya çıkar. Tüm HPS alt tiplerinde kanama diyatezi görülür. Trombosit sayısı ve standart koagülasyon testleri çoğu zaman normaldir. Basit travmalar sonrası mukoza kanamaları, süt dişlerinin kaybı veya diş çekimi sırasında gelişen kanamalar veya burun kanamaları sıktır. Kadın hastalarda menstrüel kanamalar şiddetli olabilir. HPS'li kadınlarda gebelik yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (14). Bu hastalarda kanamaya eğilimi artıran ibuprofen, aspirin veya vitamin K antagonistlerinin kullanımı gerekirse dikkatli olunmalıdır.

3. İmmün Yetmezlik

AP3 protein kompleksinde bozukluk sonucunda görülen HPS-2 alt tipinde immün yetmezlik görülebilir. İmmün yetmezliğe neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, sitotoksik T lenfositler ve Natural Killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca bu hastalarda nötropeni görülebilir (15).

4. Kolit

HPS-1, HPS-4 ve HPS-6 alt tiplerinde granülomatöz inflamasyon ile seyreden gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir. Klinik ve histopatolojik olarak Crohn hastalığına benzer semptom ve bulgular mevcuttur (5).

5. Akciğer Fibrozisi

En sık HPS-1, HPS-2 ve HPS-4 alt tiplerinde görülür. HPS-10 alt tipinde de bildirilen vakalar vardır. HPS-1 alt tipinde hemen hemen tüm olgularda pulmoner fibrozis gelişir. HPS-PF klinik, radyolojik ve histolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (OİP) paternine benzer özellikler gösterir.

i. Semptom ve bulgular: Her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Genellikle 40-50 yaşlarda başlar ancak HPS-2 alt tipinde çocukluk ve genç erişkin yaşlarda başlangıç gösterebilir. Hastalık sinsi başlangıç gösterir ve progresiftir. En sık semptomlar; kuru öksürük ve egzersizle ortaya çıkan ilerleyici nefes darlığıdır. Fizik muayenede oskültasyonda bibaziller inspiratuvar velkro raller duyulabilir. Olguların %17'sinde çomak parmak görüldüğü bildirilmiştir (1).

Solunum fonksiyon testleri hastalığın erken dönemlerinde tamamen normal olabilir. Semptomatik hastalarda restriktif patern ön plandadır. Difüzyon kapasitesinde (DLCO), FVC, FEV1 ve total akciğer kapasitesinde azalma ve egzersiz kapasitesinde bozulma izlenebilir. İleri derecede etkilenmiş hastalarda egzersiz sırasında veya istirahat halinde oksijen satürasyon değerlerinde düşme gözlenebilir (16).

ii. Radyoloji: Akciğer grafisinde en sık bulgu, bilateral retiküler dansite artışıdır. Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde erken dönemlerde ince retikülasyonlar ve buzlu cam opasiteleri görülürken, hastalık ilerlediğinde traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği görünümü ortaya çıkabilir. Peribronkovasküler kalınlaşmalar, interlobüler septal kalınlaşmalar ve akciğer hacminde azalma görülebilir. Baziller ve subplevral alanlar daha çok etkilenir. İPF'den radyolojik olarak en önemli farkı buzlu cam alanlarının sıklıkla izlenebilmesidir. HPS-2 alt tipinde buzlu cam alanları daha sıktır (16). İlerleyen dönemlerde olguların yaklaşık %20'sinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir (1).

iii. Histopatoloji: HPS ile ilişkili pulmoner fibrozisin histopatolojik bulguları, OİP ile benzerlik göstermektedir. Ekstraselüler matriks proteinleri, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve miyofibroblastların birikimine bağlı olarak alveoler septalarda ve interstisyumda kalınlaşma, tip II alveoler epitel hücrelerinde hiperplazi ve fibroblastik odaklar izlenebilir. Fibrotik değişiklikler zamansal heterojenite gösterir. Bununla birlikte tip II alveoler epitel hücrelerinde dev lameller cisimciklerin varlığı ve seroid-lipofuksin birikimi içeren köpüksü alveoler makrofajlar, HPS ile ilişkili pulmoner fibrozisin ayırt edici histopatolojik özellikleri arasındadır (16).

iv. Tanı: HPS-PF tanısında en önemli basamak hastalıktan şüphelenmektir. Özellikle 50 yaşından önce başlayan fibrotik interstisyel akciğer hastalığı, okülokütanöz albinizm veya açıklanamayan hipopigmentasyon, nistagmus/görme bozukluğu ve kanama öyküsünün birlikteliği güçlü bir tanısal ipucudur.

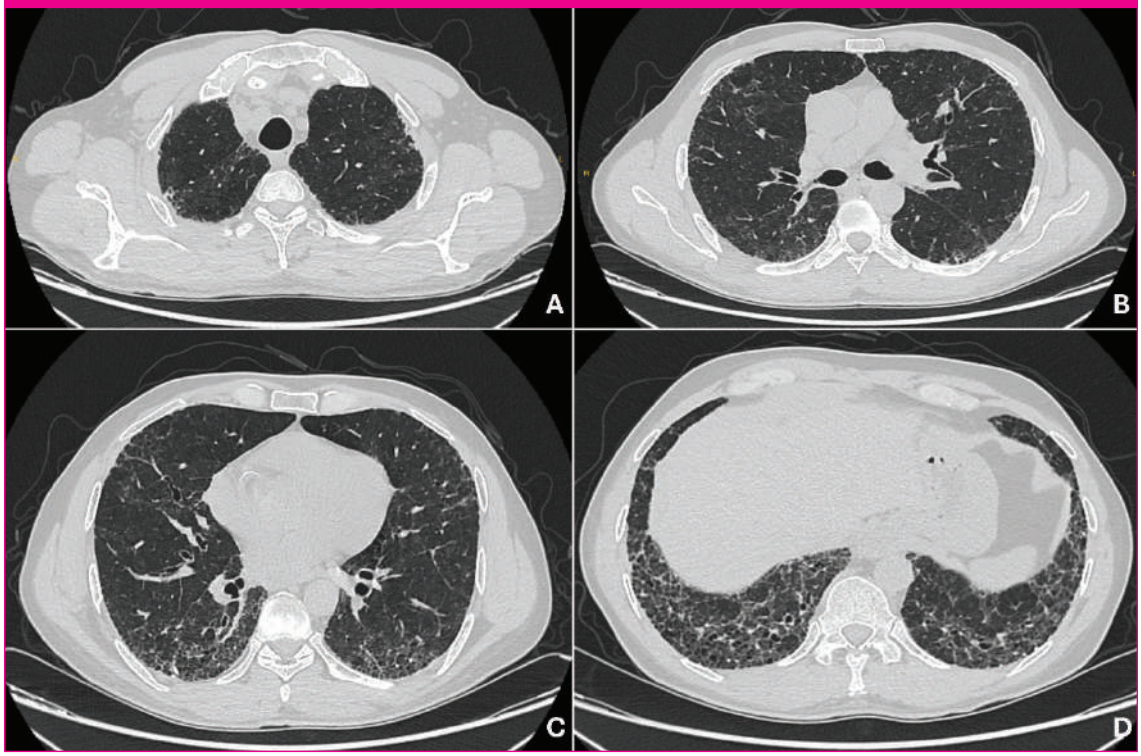
Başlangıç değerlendirmesinde ayrıntılı kişisel ve aile öyküsü, dermatolojik ve oftalmolojik özellikler, tam kan sayımı, rutin koagülasyon testleri ve kanama öyküsü değerlendirilmelidir. HPS'nin karakteristik trombosit defekti elektron mikroskopisinde trombositlerde dense cisimciklerin yokluğu ile gösterilebilir (5).

Pulmoner değerlendirme yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), spirometri, akciğer volümleri, DLCO ve egzersiz sırasında oksijenizasyonun değerlendirilmesini içermelidir. Altı dakika yürüme testi fonksiyonel kapasite ve efor desatürasyonunun belirlenmesinde yararlıdır (16).

Moleküler genetik inceleme, HPS tanısının doğrulanması, genetik alt tipin belirlenmesi ve pulmoner fibrozis riskinin değerlendirilmesi açısından önem taşır. Özellikle HPS-1, HPS-2, HPS-4 ve HPS-10 alt tiplerinde pulmoner fibrozis gelişme riski nedeniyle hastaların solunum fonksiyonları ve radyolojik bulgular açısından düzenli izlenmesi önerilir (2).

HPS-PF tanısı için cerrahi akciğer biyopsisi rutin olarak gerekli değildir. Kanama diyatezi nedeniyle invaziv tanısal işlemlerin riski artabileceğinden, tipik klinik fenotip, YÇBT bulguları ve genetik doğrulamanın bulunduğu hastalarda histolojik örnekleme şart değildir, hatta bazı yayınlarda göreceli kontrendike olarak belirtilmiştir (17).

Şekil 3. Hermansky-Pudlak sendromu Tip 1 (HPS-1) tanılı hastada toraks bilgisayarlı tomografi bulguları. (A-D) Farklı anatomik düzeylerden elde edilen aksiyel kesitlerde, her iki akciğerde bazal ve subplevral alanlarda belirginleşen retiküler opasiteler ve traksiyon bronşektazileri izlenmektedir. Üst loblarda (A) daha hafif olan fibrotik değişiklikler, orta ve alt akciğer zonlarında (B, C) belirginleşmekte; bazal kesitlerde (D) ise subplevral kistik değişiklikler ve bal peteği görünümü dikkati çekmektedir.



Hermansky-Pudlak Sendromunun otozomal resesif kalıtım göstermesi nedeniyle, tanı alan bireylerin ailelerine genetik danışmanlık verilmelidir. Genetik danışmanlık kapsamında hastalığın kalıtım özellikleri, aile bireylerinin taşıyıcılık durumu ve sonraki gebeliklerde hastalığın tekrarlama riski hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Ailede hastalığa neden olan patojenik varyantın belirlenmesi, risk altındaki bireylere yönelik taşıyıcılık taraması ve uygun olgularda prenatal veya preimplantasyon genetik tanı seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar.

v. Tedavi: HPS-1, HPS-2, HPS-4 ve HPS-10 gen mutasyonu olan olgularda akciğer fibrozisi gelişme riski vardır. Bu hastalara sigara ve diğer inhale toksinlerden kaçınmaları, düzenli fiziksel aktivite, uygun kilo yönetimi ve solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi önerilmelidir. Grip, pnömokok ve COVİD-19 aşıları yapılmalıdır (18). İleri evre HPS-PF'de akciğer transplantasyonu, sağkalımı uzatabilen tek kesin tedavi seçeneğidir. Bu nedenle progresif pulmoner fibrozisi bulunan hastalar erken dönemde akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmek üzere nakil merkezlerine yönlendirilmelidir. Cilt kanseri riskini en aza indirmek için mutlaka güneşten korunma sağlanmalı, yüksek koruma faktörlü güneş kremleri ile güneşten korunma sağlanmalıdır. Rutin dermatolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Alloimmünizasyon, artmış kanama eğilimi bulunan bazı hastalarda akciğer transplantasyonuna engel oluşturabilir. Bu riski en aza indirmek amacıyla hafif kanamaların önlenmesi veya tedavisinde, mümkün olduğunda prokoagülan ilaçlar tercih edilmelidir. Trombosit transfüzyonu gerektiğinde ışınlanmış, lökositten arındırılmış tek donör trombositleri veya uygun hastalarda HLA uyumlu trombositler kullanılabilir.

İstirahatte ciddi hipoksemisi bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi, yalnızca efor sırasında belirgin desatürasyon gelişen hastalarda ise ambulatuvar oksijen tedavisi, genel interstisyel akciğer hastalığı (İAH) yaklaşımına uygun olarak değerlendirilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon, özellikle egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel durumu bozulan hastalarda destek tedavisinin önemli bir bileşenidir (16).

Kortikosteroidlerin HPS-PF tedavisinde etkinliği gösterilememiş olup, rutin kullanımları önerilmemektedir. Benzer şekilde, diğer immünsüpresif te-

davilerin de HPS-PF'nin klinik seyri ve progresyonu üzerindeki etkinliğini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır (18).

Hermansky-Pudlak Sendromu ile ilişkili pulmoner fibroziste hastalığa özgü, etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, fibrotik progresyonu yavaşlatmak amacıyla pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ajanların kullanımı araştırılmaktadır. Bu ilaçların HPS-PF'deki etkinliğine ilişkin klinik veriler sınırlı olup mevcut çalışmalar aşağıda ayrı ayrı ele alınmıştır.

a. Pirfenidon: Pirfenidon, HPS-PF'de en çok araştırılmış antifibrotik ilaçtır. Ma ve ark.'nın geniş meta analizinde Pirfenidon kullananlarda plasebo grubuna göre FVC'de yüzdelik ve mutlak değerdeki azalma anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada pirfenidon kullananlarda altı dakika yürüme testi mesafesinde ve test sırasında satürasyon azalma oranındaki düşüş daha az olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada cilt yan etkileri de değerlendirilmiş, pirfenidon ile cilt yan etkilerinde artış olduğu bildirilmiştir (19).

Gahl ve ark.'nın 2002 yılında yayımladığı randomize kontrollü çalışmada 21 erişkin HPS hastası değerlendirilmiş; başlangıç FVC'si %50'nin üzerinde olan hastalarda pirfenidonun pulmoner fonksiyon kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir (20). Bununla birlikte O'Brien ve ark.'nın randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında HPS-1 pulmoner fibrozisi bulunan 35 hasta 4 yıl boyunca değerlendirilmiş ve primer sonlanım noktası açısından pirfenidon ile plasebo arasında anlamlı fark gösterilememesi üzerine çalışma yarar sağlama olasılığının düşük bulunması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (21). Bu nedenle pirfenidonun HPS-PF'de etkinliğinin kanıtlandığı söylenemez. Aynı araştırma grubunun uzun dönemli, açık etiketli takip çalışmasında, HPS-PF tanılı üç hastanın ortalama 13 yılı aşan pirfenidon tedavisi değerlendirilmiştir. Uzun süreli tedavinin uygulanabilir olduğu bildirilmekle birlikte, sınırlı hasta sayısı nedeniyle pirfenidonun klinik etkinliğine ilişkin kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (22).

Sonuç olarak, çalışmalar pirfenidonun HPS-PF'de FVC %50'nin üzerindeki hastalarda kullanımının pulmoner fonksiyonlardaki düşüşü yavaşlattığını göstermektedir. Ancak pirfenidonun rutin olarak kullanımını önerecek düzeyde kanıt yoktur.

b. Nintedanib: Tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib ilerleyici fenotipe sahip kronik fibrozan interstitisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır ve bu hastalarda FVC düşüş oranını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (23). Nintedanib tedavisiyle HPS-PF progresyonunun yavaşladığını bildiren olgu sunumları bulunmakla birlikte, ilacın bu hasta grubundaki etkinliğini ve güvenliliğini değerlendiren geniş hasta popülasyonlarını kapsayan klinik çalışmalar henüz bulunmamaktadır (24,25). Ayrıca nintedanibin VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü) reseptör inhibiyonu yapması nedeniyle kanama riskini artırdığı bilinmektedir. HPS'de trombosit fonksiyon bozukluna bağlı kanama diyatezi olması nedeniyle nintedanib kullanımının kanama riski oluşturabileceği yönünde çekinceler mevcuttur. Ancak bu durum nintedanib kullanımı için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Nintedanib kullanılması düşünülen HPS-PF'li hastalarda mutlaka ayrıntılı değerlendirme ve hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır (16).

c. Akciğer transplantasyonu: İleri evre HPS-PF'de akciğer transplantasyonu en önemli tedavidir. HPS'ye eşlik eden trombosit fonksiyon bozukluğu geçmişte transplantasyona engel olarak düşünülmüş olsa da artık transplantasyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. El-Chemaly ve ark.'nın transplantasyon açısından değerlendirilen ileri HPS-PF hastalarını içeren serisinde, bilateral transplantasyon gerçekleştirilen hastalarda başarılı uzun dönem sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmanın önemli bulgularından biri, önceki kan ürünü transfüzyonlarına bağlı alloimmünizasyonun uygun donör bulunmasını güçleştirebilmesidir (26). Bu nedenle gelecekte transplantasyon adayı olabilecek HPS hastalarında gereksiz platelet ve kan ürünü transfüzyonlarından kaçınılması klinik açıdan önemlidir. Benvenuto ve ark.'nın 2022 yılında yayımlanan, HPS-PF'de akciğer transplantasyonuna ilişkin geniş tek merkezli serilerden birinde, transplantasyon açısından değerlendirilen 11 hastanın yedisine akciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Transplante edilen ve yeterli izlemi bulunan hastalarda bir ve iki yıllık sağkalım %83,3 olarak bildirilmiştir (27). Perioperatif kanama miktarı değişken olmakla birlikte çalışma, hematoloji ile birlikte oluşturulan bireyselleştirilmiş perioperatif plan sayesinde HPS hastalarında transplantasyonun gerçekleştirilebileceğini göstermektedir.

Perioperatif yaklaşımda hastanın önceki kanama öyküsü, trombosit fonksiyon bozukluğunun derecesi, alloimmünizasyon durumu ve daha önceki trans-

füzyonlar değerlendirilmelidir. Desmopressin, antifibrinolitik ajanlar ve platelet transfüzyonu seçilmiş hastalarda kullanılabilmekle birlikte kanama riskinin tamamen öngörülebilir olmadığı unutulmamalıdır (26,27).

2026 yılında yayımlanan Li ve ark.'nın bildirdiği olguda, ileri HPS-PF ve eş zamanlı erken evre akciğer kanseri bulunan 47 yaşındaki bir hastaya bilateral akciğer transplantasyonu uygulanmış, bir yıllık izlemde tümör nüksü olmaksızın belirgin fonksiyonel iyileşme izlenmiştir (28). Bu olgu akciğer malignitesi bulunan HPS hastalarında transplantasyon endikasyonlarını genişletmek için yeterli değildir; ancak ileri HPS-PF'de kompleks komorbiditelerin dahi deneyimli merkezlerde multidisipliner değerlendirme gerektirdiğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

HPS-PF'nin hızlı progresyon potansiyeli nedeniyle transplantasyon değerlendirmesi son evreye bırakılmamalıdır. FVC veya DLCO'da anlamlı düşüş, progresif oksijen gereksinimi, belirgin efor desatürasyonu, fonksiyonel kapasitede hızlı kayıp veya radyolojik progresyon gelişen hastaların erken dönemde transplantasyon merkezine yönlendirilmesi önerilmektedir (26,27).

d. Gelecekteki tedaviler: Hermansky-Pudlak sendromuna bağlı pulmoner fibrozisin tedavisinde araştırılan yeni yaklaşımlar arasında, hastalığın temelindeki genetik kusurun düzeltilmesine yönelik stratejiler yer almaktadır. Sendromun monogenik yapısı, gen replasmanı ve gen düzenleme tedavileri açısından potansiyel bir avantaj sağlamaktadır. Lentiviral gen transferiyle hücresel modellerde HPS1 geninin fonksiyonunun yeniden kazandırılabildiği gösterilmiştir. Ayrıca CRISPR/Cas9 aracılı gen düzenleme yöntemleri, indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) modelleri ve organoid sistemleri, gelecekte geliştirilebilecek hedefe yönelik tedaviler açısından araştırılmaktadır (5,29).

2025 tarihli kapsamlı moleküler derleme, HPS tedavisinde yalnızca pulmoner fibrozisin son ortak yolaklarını hedeflemenin ötesine geçilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. AT2 hücrelerindeki organel disfonksiyonunun düzeltilmesi, genetik kusurun hedeflenmesi ve hasta kaynaklı iPSC modelleri kullanılarak kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi gelecekteki önemli araştırma alanlarıdır (29). Bununla birlikte bu yaklaşımların hiçbiri günümüzde HPS-PF için klinik olarak kanıtlanmış tedavi değildir.

V. SONUÇ

Hermansky-Pudlak sendromu, genetik heterojenitesi ve multisistemik tutulumu ile karakterize, pulmoner fibrozisin hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilediği nadir bir kalıtsal hastalıktır. Pulmoner fibrozis özellikle HPS-1, HPS-2 ve HPS-4 alt tipleriyle ilişkili olup HPS-10 alt tipinin de risk taşıyabileceği düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde alveoler tip II epitel hücrelerindeki organel disfonksiyonu, bozulmuş sürfaktan metabolizması, hücresel stres ve immün hücrelerin aracılık ettiği profibrotik süreçler önemli rol oynamaktadır. Hastalığa özgü etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi bulunmamakla birlikte, antifibrotik ajanların kullanımına ilişkin çalışmalar devam etmekte ve ileri evre pulmoner fibroziste akciğer transplantasyonu başlıca tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bu nedenle erken genetik tanı, pulmoner tutulum açısından düzenli takip, destek tedavilerinin uygulanması ve progresif hastalığı olan bireylerin zamanında transplantasyon açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Gelecekte genetik kusurları ve alveoler epitel hücrelerindeki organel disfonksiyonunu hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi, HPS ile ilişkili pulmoner fibrozisin yönetiminde yeni olanaklar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. *Du D, Yang T, Wan H, Luo F. Clinical characteristics and prognostic factors of Hermansky-Pudlak syndrome with or without pulmonary fibrosis: A systematic review. Ther Adv Respir Dis 2025; 19: 17534666251374241.*
2. *Hu X, Wei Z, Wu Y, et al. Pathogenesis and therapy of Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS)-associated pulmonary fibrosis. Int J Mol Sci 2024; 25: 11270.*
3. *Li W, Hao CJ, Hao ZH, et al. New insights into the pathogenesis of Hermansky-Pudlak syndrome. Pigment Cell Melanoma Res 2022; 35(3): 290-302.*
4. *Gochuico BR, Huizing M, Golas GA, et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. Mol Med 2012; 18(1): 56-64.*
5. *Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. Front Pharmacol 2021; 12: 644671.*
6. *Tang X, Yamanaka S, Miyagi Y, et al. 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.*
7. *Young LR, Gulleman PM, Short CW, et al. Epithelial-macrophage interactions determine pulmonary fibrosis susceptibility in Hermansky-Pudlak syndrome. JCI Insight 2016; 1(17): e88947.*

8. *El-Chemaly S, Cheung F, Kotliarov Y, et al. The immunome in two inherited forms of pulmonary fibrosis. Front Immunol 2018; 9: 76.*
9. *Cullinane AR, Yeager C, Dorward H, et al. Dysregulation of galectin-3. Implications for Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 50(3): 605-13.*
10. *Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, et al. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. Biochem Biophys Res Commun 2007; 353(1): 104-8.*
11. *Trimble A, Gochuico BR, Markello TC, et al. Circulating fibrocytes as biomarker of prognosis in Hermansky-Pudlak syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(12): 1395-401.*
12. *Summer R, Krishna R, Schriner D, et al. Matrix metalloproteinase activity in the lung is increased in Hermansky-Pudlak syndrome. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 162.*
13. *Ahuja S, Knudsen L, Chillappagari S, et al. MAP1LC3B overexpression protects against Hermansky-Pudlak syndrome type-1-induced defective autophagy in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2016; 310(6): L519-31.*
14. *Beesley RD, Robinson RD, Stewart TL. Two successful vaginal births after cesarean section in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome who was treated with 1-deamino-8-arginine-vasopression during labor. Mil Med 2008; 173: 1048-9.*
15. *Gil-Krzewska A, Murakami Y, Peruzzi G, et al. Natural killer cell activity and dysfunction in Hermansky-Pudlak syndrome. Br J Haematol 2017; 176(1): 118-23.*
16. *Yokoyama T, Gochuico BR. Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis: A rare inherited interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2021; 30(159): 200193.*
17. *El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak syndrome. Clin Chest Med 2016; 37: 505-11.*
18. *Introne WJ, Huizing M, Malicdan MCV, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. PMID: 20301464.*
19. *Ma YJ, Zhang Q, Wang CX, Wu W. The efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of HPS-related pulmonary fibrosis and Idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022; 26(22): 8411-24.*
20. *Gahl WA, Brantly M, Troendle J, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. Mol Genet Metab 2002; 76(3): 234-42.*
21. *O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Mol Genet Metab 2011; 103(2): 128-34.*
22. *O'Brien KJ, Introne WJ, Akal O, et al. Prolonged treatment with open-label pirfenidone in Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Mol Genet Metab 2018; 125: 168-73.*
23. *Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-27.*
24. *Itoh T, Kawasaki T, Kaiho T, et al. Long-term nintedanib treatment for progressive pulmonary fibrosis associated with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 followed by lung transplantation. Respir Investig 2024; 62(1): 176-8.*
25. *Liu Q, Qing W, Guo S, et al. A novel homozygous HPS4 mutation in Hermansky-Pudlak syndrome: case report and literature review. Ther Adv Respir Dis 2025; 19: 17534666251383677.*
26. *El-Chemaly S, O'Brien KJ, Nathan SD, et al. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. PLoS One 2018; 13(3): e0194193.*
27. *Benvenuto L, Qayum S, Kim H, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with Hermansky-Pudlak syndrome: a single-center experience. Transplant Direct 2022; 8(4): e1303.*
28. *Li X, Ding L, Li B, et al. Case report: Double-lung transplantation for Hermansky-Pudlak syndrome-associated pulmonary fibrosis and early-stage lung cancer. Front Immunol 2026; 17: 1684523.*
29. *Tondi F, Cirsmaru RA, Conti C, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: From molecular pathogenesis to targeted therapies. IUBMB Life 2025; 77(5): e70025.*