

УДК 616.155.2

*Жеглатая Т.П.*

*Студент 6 курс*

*педиатрический факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России*

*Россия, г. Москва*

*Суровцева В.Н.*

*Студент 6 курс*

*педиатрический факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России*

*Россия, г. Москва*

## **СИНДРОМ ГЕРМАНСКИ-ПУДЛАКА**

***Аннотация.** В данном литературном обзоре рассматривается синдром Германски-Пудлака (СГП), редкое генетическое заболевание, характеризующееся альбинизмом, тромбоцитопатией и другими системными патологиями. В статье анализируется современное состояние знаний о СГП, включая патогенетические основы и клинические проявления, методы диагностики и лечения. Обзор акцентирует внимание на важности мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с СГП и подчеркивает необходимость дальнейших исследований.*

***Ключевые слова:** Синдром Германски-Пудлака, альбинизм, тромбоцитопатия, наследственное заболевание, легочный фиброз, лизосомальные нарушения*

***Annotation.** This literature review examines Hermansky-Pudlak syndrome (HPS), a rare genetic disorder characterized by albinism, thrombocytopathy and other systemic pathologies. This article analyzes the current state of knowledge about HPS, including the pathogenetic basis and clinical manifestations, diagnostic*

*methods and treatment options. The review emphasizes the importance of multidisciplinary approach in the management of patients with HPS and highlights the need for further research.*

**Keywords:** *Hermansky-Pudlak syndrome, albinism, thrombocytopathy, inherited disease, pulmonary fibrosis, lysosomal disorders*

## **Введение**

Синдром Германски-Пудлака (СГП) является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, которое характеризуется глазокожным альбинизмом, геморрагическим диатезом, а также в зависимости от типа может проявляться фиброзом легких, гранулематозным колитом и/или иммунодефицитом [1].

## **Эпидемиология**

Распространенность СГП по всему миру в среднем составляет 1 случай на 500000-1000000 человек [1,2], однако данная патология зачастую остается не диагностированной. Частота встречаемости синдрома наиболее высока в северо-западной части Пуэрто-Рико, где СГП наблюдается у пяти из каждых шести альбиносов, и составляет 1 случай на 1800 человек, при этом примерно 1 из 22 в этом регионе является носителем дефектного гена [3].

## **Историческая справка**

Впервые синдром был описан в 1959 году чехословацкими врачами Ф.Германски (F. Hermansky) и П.Пудлаком (P. Pudlak) у двух неродственных пациентов, у которых наблюдалось сочетание альбинизма, геморрагического диатеза, а также в костном мозге были обнаружены крупные ретикулярные клетки с необычным пигментом [4].

## **Патогенез**

СГП обусловлен мутацией в одном из 11 генов, кодирующих белки, которые играют роль в образовании и функционировании лизосом и органелл, связанных с лизосомами (lysosome-related organelles - LROs). К LROs

относятся меланосомы, плотные гранулы тромбоцитов, ламеллярные тельца альвеолоцитов 2ого порядка, гранулярные белки цитотоксических и супрессорных Т-клеток и естественных киллеров (NK) [1,5].

Гипопигментация при СГП обусловлена нарушением образования или транспортировки меланосом в кератиноциты, тогда как процессы образования меланина не нарушены. Геморрагический диатез связан с отсутствием плотных гранул тромбоцитов [6,7]. Патогенез поражения органов, связанного с некоторыми типами СГП, остается до конца неустановленным.

### **Клиническая картина**

Основными клиническими проявлениями СГП являются глазо-кожный альбинизм и геморрагический диатез [6]. Другие клинические проявления, такие как гранулематозный колит, легочный фиброз, встречаются при определенных типах синдрома в зависимости от конкретного генетического дефекта [1,8]. До 2020 года выделяли 10 генетических вариантов [1,8,9], однако, после был обнаружен 11 генетический вариант [10]. Типы 1 и 4 являются наиболее тяжелыми формами заболевания [1,6,8]. Также типы 1,2 и 4 являются единственными формами заболевания, которые ассоциированы с легочным фиброзом [11]. Люди с 3,5,6 и 11 генетическими вариантами имеют самые незначительные клинические проявления. О других типах известно недостаточно.

У людей с СГП наблюдается нарушение пигментации кожи, цвет которой варьирует от белого до светло-бежевого. Цвет волос – от серебристо-белого до русого/рыжеватого, цвет глаз – от голубого до карего. Так как кожа имеет светлый оттенок, она обладает повышенной фоточувствительностью. Поэтому у людей с данным синдромом часто обнаруживаются актинический кератоз (солнечный кератоз) и мелацитарные невусы, что в свою очередь является фактором риска для развития таких заболеваний кожи, как плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и меланома [12]. Кроме того, наблюдаются следующие офтальмологические симптомы: нистагм, снижение

остроты зрения, страбизм, гипоплазия сетчатки, трансиллюминация радужки [13-15].

Геморрагический синдром манифестирует часто в раннем возрасте, характеризуется появлением спонтанных экхимозов, эпизодами носовых кровотечений, длительными кровотечениями после травм и малых медицинских манипуляций (например, удаление зуба) [6,16,17]. У девушек и женщин часто обнаруживают АМК, которые могут манифестировать как при менархе, так и в более старшем возрасте. Меноррагия может являться жизнеугрожающим состоянием, требующим медицинского вмешательства [16, 18].

Со стороны желудочно-кишечного тракта характерно развитие ВЗК (в частности, гранулематозного колита). Чаще всего обнаруживается у людей с 1, 4 и 6 генетическими вариантами синдрома. Гранулематозный колит клинически и морфологически напоминает болезнь Крона, характеризуется следующими симптомами: боль в животе, потеря веса, диарея, примесь крови в стуле [19,20].

Одно из самых грозных осложнений – развитие легочного фиброза, характерно для СГП-1, -2, -4. По большей части развиваются непродуктивный кашель, одышка при физических нагрузках и в покое, симптомы гипоксемии, что в конечном итоге приводит к необходимости применения постоянной оксигенотерапии. Рентгенологически обнаруживают инфильтраты в легких, изменения легочной ткани по типу «матового стекла», возможно развитие «сотового легкого» [20,21].

Кроме того, наблюдается развитие вторичного иммунодефицита при СГП-2,-10, обусловленного наличием нейтропении и нарушением цитотоксиичности Т-лимфоцитов, который проявляется частыми рецидивирующими легочными инфекциями [20].

### **Диагностика**

СГП следует подозревать у пробанда, имеющего следующие клинические проявления: более светлый оттенок кожи по сравнению с другими членами семьи, нистагм, низкая острота зрения, признаки повышенной кровоточивости.

Так как заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, отсутствие сведений о подобном случае в семейном анамнезе не исключает диагноза СГП [1].

Количество тромбоцитов, а также показатели плазменного звена гемостаза обычно в пределах нормы [17,22]. В некоторых случаях наблюдается снижение агрегации тромбоцитов с адреналином [23]. С помощью электронной микроскопии устанавливается отсутствие плотных гранул в тромбоцитах.

Молекулярно-генетическое тестирование позволяет не только подтвердить диагноз СГП, но и определить его тип, что является важным аспектом для определения прогноза и ведения пациента [24].

Обследование (при необходимости) после постановки первоначального диагноза включает в себя: колоноскопию с биопсией, КТ легких, лабораторную оценку количества и функции нейтрофилов.

### **Лечение**

Пациенты с СГП нуждаются в коррективке диеты: пища должна быть богата витаминами С, Р, А; из рациона следует убрать уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов. Исключаются препараты, которые нарушают свойства тромбоцитов: аспирин, НПВС, дезагреганты и антикоагулянты.

Так как детский возраст является временем повышенного риска развития ультрафиолетового повреждения кожи, родители и лица, осуществляющие уход за ребенком с СГП, должны быть проконсультированы в отношении строгого соблюдения профилактических мер. Пациентам с СГП следует избегать нахождения под прямыми солнечными лучами в пиковые часы дня,

использовать широкополые шляпы и другую защитную одежду, а также круглогодично наносить солнцезащитные крема с минимальным SPF 30 на все открытые участки кожи. Для защиты глаз следует носить очки с покрытием, не пропускающим ультрафиолетовые лучи [11].

Незначительные травмы, приводящие к кровотечению, могут быть купированы местным давлением на рану. При более обширных повреждениях целесообразно обратиться в отделение неотложной помощи с возможностью привлечения гематолога по мере необходимости. Геморрагический диатез является серьезной проблемой во время операций, родов или при удалении зубов, и в таких случаях может быть проведено переливание тромбоцитарной массы или цельной крови [25]. Также, в профилактических целях может быть использован десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргининовый вазопрессин) [26,27].

Гранулематозный колит при СГП можно лечить системными глюкокортикостероидами или другими противовоспалительными средствами, которые применяются в терапии болезни Крона. Кроме того, могут применяться ингибиторы ФНО- $\alpha$  [28,29].

Единственным известным методом лечения легочного фиброза является трансплантация легких. На сегодняшний день было проведено несколько успешных трансплантаций легких пациентам с СГП [30]. Больным с СГП 1, 2 и 4 типов рекомендовано планировать трансплантацию легких при появлении минимальных признаков прогрессирования фиброза легких. Также установлено, что пирфенидон замедляет прогрессирование фиброза у пациентов, имеющих хорошую сохранившуюся функцию легких [31].

### **Прогноз**

Продолжительность жизни пациентов с СГП напрямую зависит от генетического подтипа. Так, у 100% больных с 1 типом к третьему-четвертому десятилетию развивается фиброз легких, и в отсутствии трансплантации они умирают спустя 3-10 лет с момента постановки диагноза.

## **Заключение**

Синдром Германски-Пудлака – это заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, основными проявлениями которого являются глазокожный альбинизм и геморрагический диатез.

Патогенез СГП связан с нарушением образования и функционирования лизосом и органелл, связанных с лизосомами.

Выделяют 11 типов СГП, которые отличаются по клиническим проявлениям и тяжести течения. СГП типов 1, 2, 4 ассоциированы с развитием легочного фиброза.

Диагноз СГП можно заподозрить у пациента с более светлым оттенком кожи по сравнению с другими членами семьи, нистагмом, низкой остротой зрения, признаками повышенной кровоточивости. Отсутствие плотных гранул тромбоцитов при проведении электронной микроскопии и молекулярно-генетическое тестирование позволяют подтвердить диагноз.

Терапия пациентов с СГП включает в себя: применение пожизненных мер защиты от солнца, профилактику кровотечений и лечение сопутствующих проявлений.

## **Использованные источники**

[1] Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>. Accessed on 01.10.2024.

[2] Pierson D.M., Ionescu D., Qing G., Yonan A.M., Parkinson K., Colby T.C., Leslie K. Pulmonary fibrosis in Hermansky–Pudlak syndrome. A case report and review. *Respiration Int. Rev. Thorac. Dis.* 2006; 73(3): 382–95. doi: 10.1159/000091609.

[3] Witkop C.J., Nuñez Babcock M., Rao G.H., Gaudier F., Summers C.G., Shanahan F., Harmon K.R., Townsend D., Sedano H.O., King R.A., et al. Albinism

and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Bol Asoc Med. PR.* 1990 Aug; 82(8): 333-9. PMID: 2261023.

[4] 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(2): 162–9. doi: 10.1182/blood-2016-01-696435.

[5] Dell'Angelica E.C., Mullins C., Caplan S., Bonifacino J.S. Lysosome-related organelles. *FASEB J.* 2000 Jul; 14(10): 1265-78. doi: 10.1096/fj.14.10.1265.

[6] Huizing M., Helip-Wooley A., Westbroek W., Gunay-Aygun M., Gahl W.A. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008; 9: 359-86. doi: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164303.

[7] Li W., Hao C.J., Hao Z.H., Ma J., Wang Q.C., Yuan Y.F., Gong J.J., Chen Y.Y., Yu J.Y., Wei A.H. New insights into the pathogenesis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2022 May; 35(3): 290-302. doi: 10.1111/pcmr.13030.

[8] Merideth M.A., Introne W.J., Wang J.A., O'Brien K.J., Huizing M., Gochuico B.R. Genetic variants associated with Hermansky-Pudlak syndrome. *Platelets.* 2020 May 18; 31(4): 544-547. doi: 10.1080/09537104.2019.1663810.

[9] Vicary G.W., Vergne Y., Santiago-Cornier A., Young L.R., Roman J. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct; 13(10): 1839-1846. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-186FR.

[10] Pennamen P., Le L., Tingaud-Sequeira A., Fiore M., Bauters A., Van Duong Béatrice N., Coste V., Bordet J.C., Plaisant C., Diallo M., Michaud V., Trimouille A., Lacombe D., Lasseaux E., Delevoye C., Picard F.M., Delobel B., Marks M.S., Arveiler B. BLOC1S5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Genet Med.* 2020 Oct; 22(10): 1613-1622. doi: 10.1038/s41436-020-0867-5.

- [11] Seward S.L. Jr., Gahl W.A. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics*. 2013 Jul; 132(1): 153-60. doi: 10.1542/peds.2012-4003.
- [12] Toro J., Turner M., Gahl W.A. Dermatologic manifestations of Hermansky-Pudlak syndrome in patients with and without a 16-base pair duplication in the HPS1 gene. *Arch Dermatol*. 1999 Jul; 135(7): 774-80. doi: 10.1001/archderm.135.7.774.
- [13] Jardón J., Izquierdo N.J., Renta J.Y., García-Rodríguez O., Cadilla C.L. Ocular Findings in Patients with the Hermansky-Pudlak Syndrome (Types 1 and 3). *Ophthalmic Genet*. 2016; 37(1): 89-94. doi: 10.3109/13816810.2014.907920.
- [14] Izquierdo N.J., Townsend W., Hussels I.E.. Ocular findings in the Hermansky-Pudlak syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995; 93: 191-200; discussion 200-2. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70555-0.
- [15] Summers C.G., Knobloch W.H., Witkop C.J. Jr., King R.A. Hermansky-Pudlak syndrome. Ophthalmic findings. *Ophthalmology*. 1988 Apr; 95(4): 545-54. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33152-0.
- [16] Gahl W.A., Brantly M., Kaiser-Kupfer M.I., Iwata F., Hazelwood S., Shotelersuk V., Duffy L.F., Kuehl E.M., Troendle J., Bernardini I. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med*. 1998 Apr 30; 338(18): 1258-64. doi: 10.1056/NEJM199804303381803.
- [17] Дёмина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Васильев С.А., Яструбинецкая О.И., Пантелеев М.А Синдром Германского-Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии // *Гематология и трансфузиология*. 2015. №4. С. 41-44.
- [18] Ray A., Ray S., Matthew J.J. Case Report: Hermansky Pudlak Syndrome (Presenting as late onset heavy Menstrual Bleeding). *J Clin Diagn Res*. 2013 Sep; 7(9): 2023-4. doi: 10.7860/JCDR/2013/5738.3394.
- [19] Н. В. Журкова, Н. Д. Вашакмадзе, Н. В. Суханова, Г. В. Ревуненков, О. Б. Гордеева, М. В. Егорова, Д. С. Овчинников, В. В. Кадышев, Р. А. Зинченко, Л. С. Намазова-Баранова Синдром Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с

сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. 2021. №6s. С. 595-601.

[20] De Jesus Rojas W., Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Apr; 41(2): 238-246. doi: 10.1055/s-0040-1708088.

[21] А. Г. Чучалин Энциклопедия редких болезней. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 322-323.

[22] Bagheri A/, Abdollahi A. Hermansky-pudlak syndrome; a case report. *J Ophthalmic Vis Res.* 2010 Oct; 5(4): 269-72. PMID: 22737372.

[23] Федорова Д.В. Диагностика наследственной патологии тромбоцитов у детей и подростков с геморрагическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Москва, 2020. С. 126-127.

[24] Huizing M., Malicdan M.C.V., Wang J.A., Pri-Chen H., Hess R.A., Fischer R., O'Brien K.J., Merideth M.A., Gahl W.A., Gochuico B.R. Hermansky-Pudlak syndrome: Mutation update. *Hum Mutat.* 2020 Mar; 41(3): 543-580. doi: 10.1002/humu.23968.

[25] Hurford M.T., Sebastiano C. Hermansky-pudlak syndrome: report of a case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008 Jan 1; 1(6): 550-4. PMID: 18787629.

[26] Beesley R.D., Robinson R.D., Stewart T.L. Two successful vaginal births after cesarean section in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome who was treated with 1-deamino-8-arginine-vasopressin during labor. *Mil Med.* 2008 Oct; 173(10): 1048-9. doi: 10.7205/milmed.

[27] Wijermans P.W., van Dorp D.B. Hermansky-Pudlak syndrome: correction of bleeding time by 1-desamino-8D-arginine vasopressin. *Am J Hematol.* 1989 Mar; 30(3): 154-7. doi: 10.1002/ajh.2830300307.

[28] Yoshiyama S., Miki C., Araki T., Morimoto Y., Okita Y., Kusunoki M. Complicated granulomatous colitis in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome, successfully treated with infliximab. *Clin J Gastroenterol.* 2009 Feb; 2(1): 51-54. doi: 10.1007/s12328-008-0049-5.

- [29] Erzin Y., Cosgun S., Dobrucali A., Tasyurekli M., Erdamar S., Tuncer M. Complicated granulomatous colitis in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, successfully treated with infliximab. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006 Apr-Jun; 69(2): 213-6. PMID: 16929618.
- [30] El-Chemaly S., O'Brien K.J., Nathan S.D., Weinhouse G.L., Goldberg H.J., Connors J.M., Cui Y., Astor T.L., Camp P.C. Jr., Rosas I.O., Lemma M., Speransky V., Merideth M.A., Gahl W.A., Gochuico B.R. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. *PLoS One.* 2018 Mar 16; 13(3):e0194193. doi: 10.1371/journal.pone.0194193.
- [31] Gahl W.A., Brantly M., Troendle J., Avila N.A., Padua A., Montalvo C., Cardona H., Calis K.A., Gochuico B. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002 Jul; 76(3): 234-42. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00044-6.