Caso clínico

Síndrome de Hermansky-Pudlak. Expresión clínica variable en dos casos clínicos

Hermansky-Pudlak syndrome: variable clinical expression in two cases

Rogelio Paredes Aguilera,[1] Norma López Santiago,[1] Angélica Monsiváis Orozco,[2] Daniel Carrasco Daza,[2] José Luis Salazar-Bailón[1]

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Hermansky-Pudlak es un padecimiento genético caracterizado por albinismo y hemorragias, en grado variable, por alteraciones en la estructura de las plaquetas. Puede presentar alteraciones pulmonares, intestinales o renales. En la literatura se han reportado varias alteraciones genéticas relacionadas a este síndrome.
Casos clínicos. Se presentan dos casos. El primero se trató de un adolescente de sexo masculino con albinismo mucocutáneo y afección a nivel renal. Los episodios de sangrado iniciaron después de ser sometido a venopunciones y estudios invasivos. Desarrolló, incluso, un hematoma perirrenal. Después de una sepsis de foco abdominal, presentó hemoperitoneo y hemorragia pulmonar, que precipitó su muerte; el diagnóstico se realizó post mórtem. El segundo caso se trató de una paciente de sexo femenino en quien, desde el periodo de lactancia, se identificó el síndrome por el albinismo mucocutáneo, los episodios de sangrado y los datos de fibrosis pulmonar progresiva, lo que ha limitado su capacidad vital.
Conclusiones. El diagnóstico del síndrome, así como el abordaje correcto y temprano pueden evitar el desarrollo de complicaciones o limitar su evolución. Aún es materia de debate si las alteraciones genéticas descritas se asocian a la expresión de alguna manifestación clínica particular.

Palabras clave: Hermansky-Pudlak, albinismo, hemorragia, insuficiencia renal, fibrosis pulmonar.

ABSTRACT

Background. Hermansky-Pudlak syndrome is a genetic disorder characterized by albinism and bleeding of varying degrees due to alteration in the structure of the platelets. The disorder may be accompanied by pulmonary, intestinal or kidney involvement. Identification of several genetic alterations in this syndrome has been reported.
Case reports. We present two cases: the first of an adolescent male with mucocutaneous albinism and renal involvement. Bleeding episodes started after being subjected to invasive studies and venipunctures, developing a perinephric hematoma. After severe sepsis, the patient developed hemoperitoneum and pulmonary hemorrhage, which precipitated the patient's death. Diagnosis was made postmortem. In the second case, a female patient was diagnosed during infancy due to albinism and bleeding episodes, with progressive pulmonary fibrosis that to date has limited her vital lung capacity.
Conclusions. Early diagnosis of the syndrome as well as the correct approach may prevent the development of complications or limit the evolution. It is still under debate whether the genetic alterations described are associated with the expression of any particular clinical manifestation.

Key words: Hermansky-Pudlak syndrome, albinism, hemorrhage, pulmonary fibrosis, renal failure.

[1] Servicio de Hematología Pediátrica
[2] Servicio de Patología Clínica,
Instituto Nacional de Pediatría
México D.F., México

Autor de correspondencia: Dr. José Luis Salazar Bailón
Correo electrónico: drluissalazar@gmail.com

Fecha de recepción: 06-07-11
Fecha de aceptación: 12-04-12

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno multisistémico caracterizado por la presencia de albinismo oculocutáneo tirosinasa-positivo, enfermedad hemorrágica por alteraciones de la estructura plaquetaria y, en algunos casos, fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa o

enfermedad renal granulomatosa enteropática secundaria a enfermedad por depósito lisosomal de ceroide lipofuscina.

Se describió por primera vez en 1959. Inicialmente, se creyó que constituía una sola enfermedad; sin embargo, actualmente se considera como un grupo heterogéneo de, por lo menos, ocho trastornos autosómicos recesivos relacionados que comparten una vía genética común.

En diversos estudios experimentales se ha reconocido la asociación de los genes HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1 y BLOC1S3 con el síndrome de Hermansky-Pudlak. Sin embargo, a la fecha se debate sobre si la expresión de alguno en particular se relaciona directamente con un cuadro clínico determinado.

Presentamos dos casos clínicos con este síndrome, en los cuales se observaron los signos clínicos clásicos, pero con afección grave en dos órganos distintos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Adolescente masculino de 13 años, producto de la gesta 2, originario y descendiente de mexicanos, hijo de padres sanos y obtenido por parto eutócico, con peso y talla en el percentil 50 para la edad, crecimiento y desarrollo normales, fenotipo albino del cual nunca se realizó un abordaje diagnóstico específico. Inició el padecimiento con fiebre alta, sin predominio de horario ni de calendario, malestar general, astenia, adinamia, tos no productiva en accesos, odinofagia y edema de miembros inferiores, ascendente y rápidamente progresivo. Se le prescribió tratamiento de gentamicina intramuscular durante 4 días consecutivos, furosemide (20 mg cada 12 horas durante 8 días), trimetoprima con sulfametoxazol (a dosis no especificada durante 5 días) y predisona (10 mg cada 24 horas durante 8 días). La evolución fue tórpida; progresó de forma insidiosa, y un mes después del inicio de la fiebre los padres lo llevaron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría por la presencia de dificultad respiratoria y ortopnea.

A la exploración física se documentó piel con ausencia generalizada de pigmento, poliosis generalizada, nistagmo horizontal de gran velocidad, atrofia del iris con coloración gris/azulada, transiluminación positiva, retina con hipoplasia macular bilateral sin pigmento en ojo derecho. Se corroboraron, además, datos clínicos francos de insuficiencia renal aguda, anasarca, nefritis, insuficiencia cardiaca congestiva por hipervolemia, hipertensión arterial, edema agudo de pulmón y ascitis.

Los análisis de laboratorio dieron los siguientes resultados: hemoglobina 7.0, hematocrito 21%, VCM (volumen corpuscular medio) 90, HCM (hemoglobina corpuscular media) 28, leucocitos 11700, neutrófilos 83%, bandas 2%, linfocitos 15%, plaquetas 265,000.

La química sanguínea resultó con creatinina sérica 9.96, nitrógeno ureico 190, glucosa 153, sodio 131, potasio 6.1, cloro 106.

El examen general de orina resultó de color amarillo turbio, densidad urinaria 1,020, pH 5, proteínas 75, sangre 250, leucocitos 5, eritrocitos 75.

La gasometría venosa con pH 7.26, pCO_2 20.2, pO_2 39, HCO_3 8.9, exceso de base -16.9, lactato 6.

Con lo anterior, se integraron los diagnósticos de anemia normocítica normocrómica, uremia, proteinuria, hematuria, acidosis metabólica compensada e hipercalemia sintomática.

Recibió tratamiento médico a base de diurético de asa a dosis altas, diálisis peritoneal aguda, prazocina para el manejo de la tensión arterial, con lo que evolucionó satisfactoriamente en un periodo de tres semanas.

Al lograr la estabilización del paciente, se realizó una biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido que desarrolló, como complicación mediata en el periodo postoperatorio, un hematoma perirrenal izquierdo de 5 x 4 x 2 cm, con 38 mL. Este se corroboró por ultrasonido; involucraba la cápsula renal, fascia y músculo adyacente (Figura 1). Se reabsorbió a los 15 días de tratamiento conservador. El material obtenido de la biopsia no fue suficiente ni concluyente para establecer un diagnóstico.

Por la sospecha de afección multisistémica (riñón, pulmón, hematológica), con C4 disminuido y C3 normal, se inició con tratamiento para lupus eritematoso sistémico, que consistió en bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg de peso durante 7 días consecutivos.

Al ser dado de alta por mejoría, se realizaron pruebas primarias y secundarias de coagulación de forma ambulatoria, y se encontró retracción del coágulo normal, torniquete positivo, tiempo de sangrado normal y agregometría con un discreto descenso en la curva de ADP (adenosín difosfato) y epinefrina. Desde el inicio del cuadro presentó anemia normocítica normocrómica (de enfermedad crónica). Los neutrófilos totales oscilaron entre 1,800 y 2,600 y las plaquetas, entre 146,000 y 334,000.

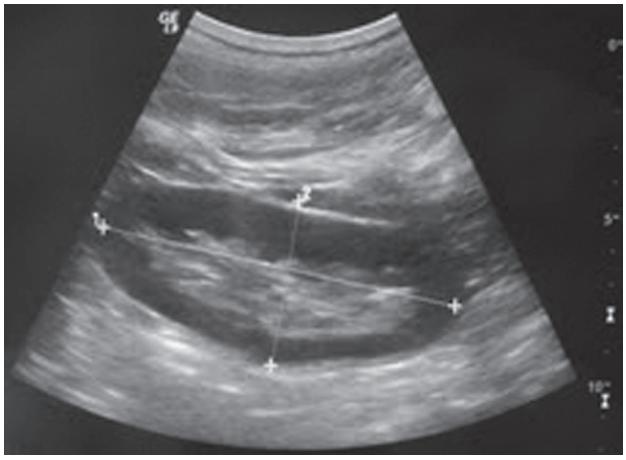

Figura 1. Ultrasonido renal que muestra el tamaño y la relación entre la corteza y la médula normal.

Los tiempos de coagulación siempre fueron normales. La médula ósea presentó datos de hiperplasia de serie roja, sin evidencia de histiocitos azules ni alteraciones en los megacariocitos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados de la agregometría del paciente

	Paciente	*Testigo*
ADP	62%	84%
Colágeno	64%	78%
Epinefrina	60%	86%
Ristocetina	78%	70%
Ácido araquidónico	70%	70%

ADP: adenosín difosfato

Un mes después de su alta, reingresó a urgencias por un cuadro de emergencia hipertensiva secundaria a insuficiencia renal. Dicho evento se controló con prazocina y diuréticos durante 3 días, con lo que presentó una evolución favorable.

Como consecuencia del progresivo declive en la función renal, fue necesario colocarle un catéter permanente para diálisis. Este se infectó en tres ocasiones con *Staphylococcus epidermidis*, por lo que requirió de tratamiento con vancomicina intravenosa e intraperitoneal durante 10 días, sin complicaciones.

Durante la tercera colonización, desarrolló peritonitis bacteriana que se complicó con neumonía bilateral; a pesar del tratamiento con antibióticos específicos de acuerdo con el cultivo y el antibiograma, la evolución fue hacia el deterioro franco y, eventualmente, a choque séptico. El deterioro de las condiciones generales del paciente persistió a pesar del tratamiento de soporte. Presentó coagulación intravascular diseminada con disfunción orgánica a nivel cardiaco, pulmonar y hepático. Se documentó peritonitis por *Candida albicans* y *Enterococus faecium*, así como un absceso pulmonar derecho con empiema. El tratamiento incluyó antibióticos de amplio espectro (meropenem y vancomicina) durante 21 días, con dosis ajustadas a la función renal. Presentó lesiones blanquecinas e hiperémicas en encías y carrillos, con aspecto necrótico en la nariz, por lo que se sospecho de infección por hongos. En los cultivos se confirmó aspergilosis nasal y bucal.

Secundario a la coagulación intravascular diseminada, desarrolló sangrado en los sitios de venopunción y hemoperitoneo maligno.

El paciente falleció por hemorragia pulmonar masiva y paro cardiorrespiratorio, a pesar del tratamiento.

En el estudio post mórtem, y de forma intencionada, se analizaron la médula ósea y sangre del paciente por microscopía electrónica, y se encontró que las plaquetas mostraban una forma discoide irregular, granulaciones, sistema canalicular, mitocondrias y microtúbulos propios de la estructura normal (Figura 2). Fue notable la ausencia de gránulos densos en la estructura de la plaqueta, así como la sustitución de los mismos por fragmentos de colágeno (Figura 3).

Estos datos, en conjunto con la evolución clínica del paciente, nos permitieron establecer el diagnóstico de síndrome de Hermansky-Pudlak en este paciente.

Caso 2

Paciente femenino de 5 años de edad a su ingreso, antecedentes perinatales sin importancia, originaria y descendiente de mexicanos. Padre con secuelas de neurocisticercosis y tía paterna con lupus eritematosos sistémico. Dos hermanos aparentemente sanos.

Entre sus antecedentes de importancia presentó púrpura de Henoch-Schönlein ampolloso a la edad de 1 año 3 meses, por lo que recibió tratamiento intrahospitalario no especificado. Remitió a las dos semanas, sin secuelas aparentes.

Durante el seguimiento ambulatorio, y al realizar biometrías hemáticas seriadas, se documentaron eventos de neutropenia leve transitoria, sin patrón cíclico, con nadir de

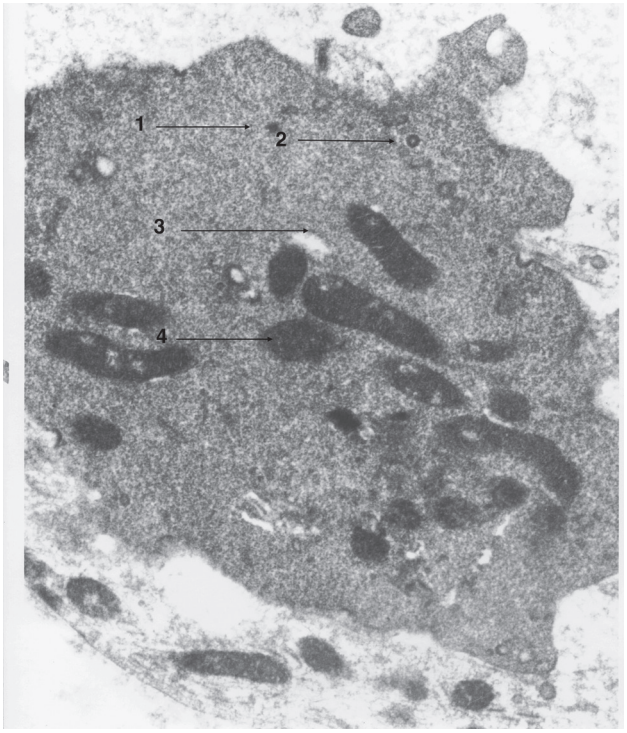

Figura 2. Microscopía electrónica en la que se aprecian granulaciones (1), el sistema canalicular (2), las mitocondrias (3) y los microtúbulos (4). También se observan fragmentos de colágeno irregular sustituyendo a los gránulos densos.

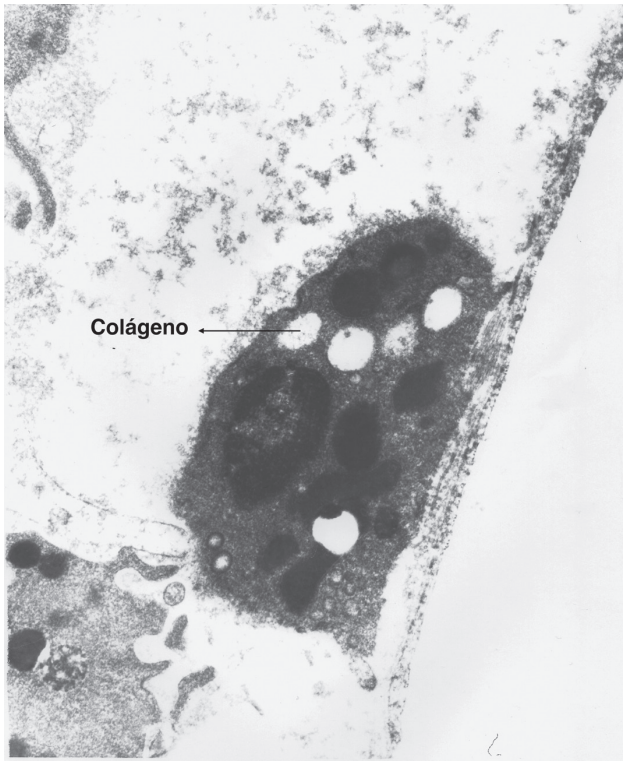

Figura 3. Se aprecia con claridad la sustitución de los gránulos densos ausentes por colágeno.

neutrófilos totales entre 1,500 y 1,800. Por este motivo se refirió con el hematólogo pediatra, quien inició tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 5 µg/kg de peso y en periodos alternantes. Con esto, las cifras de neutrófilos se elevaron a niveles normales. No se especificaron alteraciones en las cifras de plaquetas. Intencionalmente se buscaron alteraciones estructurales de la serie plaquetaria. En el microscopio electrónico se estudiaron 32 plaquetas de las cuales 27 carecían de gránulos densos, es decir, un promedio de 0.27 cuerpos densos por plaqueta, muy por debajo de lo normal (Figura 4).

Nuevamente durante la revisión rutinaria, se encontraron datos de hepatomegalia. El ultrasonido determinó la presencia de una masa hepática de 3 x 4 x 3 cm. Se realizó biopsia hepática a la edad de 2 años con 3 meses. Se concluyó que la masa era secundaria a infección por virus de Epstein Barr, por lo que, a la fecha, recibe tratamiento mensual con gammaglobulina IV a dosis inmunomoduladora.

A los 3 años de edad presentó cuadro de mucositis severa, con esfacelación de ambos carrillos y desprendimiento de mucosa, comprometiendo encías y lengua. Recibió tratamiento con clindamicina y fluconazol durante 10 días, con evolución favorable.

Ha presentado múltiples cuadros de infección en vías respiratorias bajas, los cuales han sido de gravedad variable. El primer evento de neumonía fue a los 11 meses de edad, con tratamiento no especificado; a los 2 años, neumonía complicada con derrame pleural, por lo que requirió tratamiento intrahospitalario durante 6 semanas; el tercer cuadro de neumonía fue dos meses después de haber egresado del hospital y requirió tratamiento con ventilación mecánica asistida y antibióticos de amplio espectro no especificados durante 15 días. El cuarto evento de neumonía lo presentó a los 2 años con 8 meses, con una evolución tórpida a pesar del manejo con antibióticos de amplio espectro. Se realizó broncoscopia con lavado bronquioalveolar, y se reportó candidiasis pulmonar. En esta ocasión, recibió tratamiento con itraconazol a 50 mg/kg de peso durante 21 días y, posteriormente, con profilaxis continua. Ha persistido con tos productiva durante

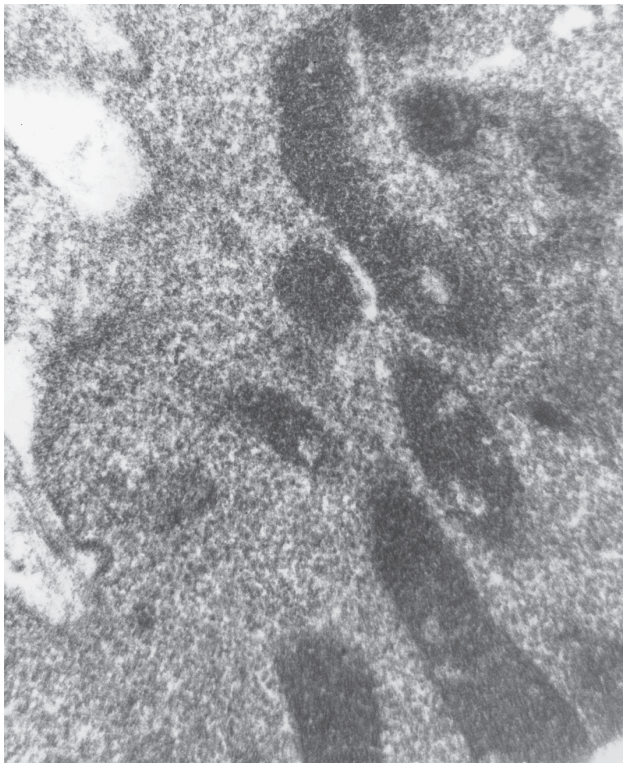

Figura 4. Microscopía electrónica realizada en sangre. Se observan estructuras normales de la plaqueta, así como la ausencia de gránulos densos.

más dos años, esporádica, progresivamente disneizante de medianos esfuerzos y, posteriormente, de pequeños esfuerzos. A los 3 años de edad ya presentaba signos de hipoxia crónica, como dedos hipocráticos y tórax en quilla. También, cuadros recurrentes de broncoespasmo que, incluso, han ameritado tratamiento hospitalario con oxígeno suplementario, broncodilatadores y antibióticos. Por este motivo fue referida al Instituto.

A la exploración física la niña presentó coloración de la piel bronceado claro, cabello plateado con cejas y pestañas café oscuro, facies tosca con nariz bulbosa, frente prominente a nivel de la sutura metópica, epicanto bilateral, ojos con pupilas isocóricas y normorrefléxicas, fondo de ojo con excavación de la papila 30-40%, mácula con ausencia de brillo foveolar, hiperplasia gingival, sin compromiso cardiovascular, hepatomegalia de 4-4-1 cm por debajo del reborde costal e hipotonía generalizada, tórax en quilla, amplexión y amplexación normales, estertores crepitantes diseminados bilaterales "en velero" e infiltrado retículo nodular bilateral en la radiografía de tórax (Figura 5). A

Figura 5. Radiografía antero-posterior de tórax en la que se muestra el infiltrado retículo nodular bilateral y se aprecia la arteria pulmonar prominente.

los 5 años se presenta con nuevo cuadro de neumonía, que se trató con meropenem por 14 días.

En la TAC pulmonar se observó infiltrado micronodular bilateral (sin afección subpleural aparente) y nódulo pulmonar redondeado (de bordes bien definidos) del lado izquierdo (Figura 6).

Figura 6. Radiografía lateral de tórax en la que se confirma la presencia de infiltrado reticulonodular.

Se realizó broncoscopia, que resultó normal, y lavado bronquioalveolar que reportó la presencia de abundantes hemosiderófagos y datos compatibles con neumonía intersticial linfocítica.

La angiorresonancia reportó datos de vasculitis, con consolidación basal bilateral posterior, sugestivos de bronquiectasias.

Se realizó una biopsia pulmonar, en la cual se encontraron datos compatibles con fibrosis pulmonar. De forma complementaria se realizó ecocardiograma, que mostró datos de hipertensión pulmonar, con presión de la arteria pulmonar de 87 mmHg, por lo que se inició tratamiento con sildenafil.

La función respiratoria presentó deterioro progresivo, disnea cada vez ante menores esfuerzos, estertores crepitantes persistentes, acrocianosis, acropaquia. Se inició tratamiento con oxígeno suplementario en caso necesario, bolos mensuales de metotrexato a 500 mg/kg de peso y deflazacort a 18 mg por día, nebulizaciones con budesonide y salbutamol con bromuro de ipatropio en caso necesario y gammaglobulina intravenosa a 500 mg mensual. Con este tratamiento han disminuido la sintomatología respiratoria y la disnea y ha mejorado su estado general. Además, la paciente cambió su residencia a un sitio a nivel del mar.

El resto de sus estudios de laboratorio son normales, excepto por la persistencia de neutropenia leve y citotoxicidad de células NK disminuida discretamente.

DISCUSIÓN

De forma clásica y desde su descripción, los criterios diagnósticos del síndrome de Hermansky-Pudlak son la presencia de albinismo mucocutáneo y diátesis hemorrágica de gravedad variable.[1,2] Es de gran valor diagnóstico documentar la disminución en el índice de cuerpos densos de gránulos en las plaquetas del individuo, a través de microscopía electrónica. Esto se pudo realizar con ambos pacientes. De forma opcional y complementaria se puede determinar la presencia de un complejo proteico lipídico amorfo y autofluorescente llamado ceroide-lipofuscina en el sedimento urinario y en células parenquimatosas. Sin embargo, no es indispensable para realizar el diagnóstico.[1,3-9]

El albinismo en este síndrome se caracteriza porque la piel tiene un color entre blanco y olivo, pero siempre en un tono más claro que el del resto de los familiares; además, por un tono de cabello entre blanco y café claro, con tendencia a tornarse más oscuro con el paso de los años.[1,4-6]

Una constante es la presencia de nistagmo desde el nacimiento que, generalmente, es alternante con la disminución de la agudeza visual. Es de movimientos rápidos con tendencia a disminuir con la edad, y suele ser más intenso cuando el paciente está cansado o bajo estrés. El color del iris es azulado y raramente se torna azul o café. La agudeza visual se encuentra entre 20/50 y 20/400, aunque de forma típica es de 20/200 y, usualmente, permanece constante después de la infancia temprana.[1]

Desde el punto de vista hematológico, el sangrado es secundario a la falta de gránulos densos en las plaquetas. En la estructura normal, estos gránulos contienen calcio, serotonina, ADP, ATP, pirofosfato y proteínas de membrana lisosomal. Una vez que las plaquetas se activan, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática a través del receptor soluble de la proteína del factor fijador sensible a N-etilmaleimida, y se someten a exocitosis, que resulta en el reclutamiento plaquetario. Ante la carencia de este mecanismo (respuesta de agregación secundaria), los pacientes presentan tiempo de sangrado prolongado, ausencia de la onda secundaria en la prueba con ADP y epinefrina en los resultados de la agregometría, así como ausencia en la secreción de ATP en la lumiagregometría. Estos estudios no son idóneos para el diagnóstico porque presentan una gran variabilidad. Sin embargo, la demostración de la hipogranulación plaquetaria en la microscopía electrónica se considera, junto con la clínica, el diagnóstico definitivo del síndrome de Hermansky-Pudlak.[1,3,8,9]

La fibrosis pulmonar consiste en una enfermedad pulmonar progresiva con un curso muy variable, aunque generalmente la sintomatología se acentúa en la cuarta década de la vida, y se debe al depósito de ceroide-lipofuscina.[1,10]

La colitis granulomatosa presenta gran semejanza clínica con la enfermedad de Crohn por la gran inflamación, y no es raro que sea en todo el trayecto de la vía digestiva.

La insuficiencia renal se ha reportado en casos con el síndrome aislado o, incluso, asociado con nefritis lúpica. Sin embargo, la disfunción renal, la colitis y la fibrosis pulmonar se asocian a infiltración por los depósitos lisosomales de ceroide-lipofuscina.[1,11,12]

Por medio de los análisis genéticos se pueden secuenciar los genes involucrados en el origen del síndrome, aunque aún se debate si hay correlación directa con el cuadro clínico de cada paciente. Por ello, solamente se aplican en estudios experimentales y no en la práctica clínica diaria.[1,3-9]

La mutación del HPS1 —muy común entre los pacientes homocigotos de Puerto Rico— está asociada con la fibrosis pulmonar; así mismo, la HPS4 en individuos europeos confiere una predisposición similar, por lo que se sugiere que la mutación de estos genes puede causar enfermedad pulmonar y enfermedad hemorrágica. La mutación AP3B1 se asocia con neutropenia persistente y cuadros infecciosos recurrentes en el paciente. La neutropenia congénita tiende a ser menos severa que en los pacientes con neutropenia crónica grave o cíclica y presentan tendencia a desarrollar síndromes de la activación de los macrófagos y en la función de las células NK. Los pacientes con HPS3 suelen tener sintomatología poco marcada. El albinismo se caracteriza por una mínima hipopigmentación tegumentaria e, incluso, la afección llega a ser solamente ocular. Las mutaciones del HP5, HP6, HPS7 y HPS8 se han reportado esporádicamente.[1,11-23]

Los pacientes descritos cumplieron con los criterios diagnósticos del síndrome de Hermansky-Pudlak, e ilustraron la heterogeneidad de manifestaciones posibles. Nuestros datos coinciden con los reportados por Gamboa y colaboradores, los cuales, por la prominencia de las manifestaciones hematológicas y pulmonares, se pueden considerar como de tipo 1. Sin embargo, la falta de abordaje intencionado ocasiona un subdiagnóstico, y se carece de más casos representativos. Siempre se debe considerar el síndrome de Hermansky-Pudlak en el diagnóstico diferencial de recién nacidos con albinismo oculocutáneo, para no pasar por alto la determinación de una deficiencia en la coagulación que pudiera generar complicaciones graves en el paciente.

REFERENCIAS

1. Gahl WA. Hermansky Pudlak Syndrome. Gene Reviews. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287
2. Gamboa-Marrufo JD, Loperena-Anzaldúa L, Bello-González A. Albinismo y enfermedad hemorrágica. Síndrome de Hermansky y Pudlak. Presentación de un caso. Bol Med Hosp Inf Mex 1984;41:53-55.
3. Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital neutropenia syndromes. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:259-275.
4. Bomalaski JS, Greene D, Carone F. Oculocutaneous albinism, platelet storage pool disease, and progressive lupus nephritis. Arch Intern Med 1983;143:809-811.
5. Schachne JP, Glaser N, Lee SH, Kress Y, Fisher M. Hermansky-Pudlak syndrome: case report and clinicopathologic review. J Am Acad Dermatol 1990;22:926-932.
6. Sánchez MR. Cutaneos diseases in Latinos. Dermatol Clin 2003;21:689-697.
7. El-Molfy MA, Esmat SM, Abdel-Halim MR. Pigmentary disorders in the Mediterranean area. Dermatol Clin 2007;25:401-417.
8. Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:663-684.
9. Córdova A, Barrios NJ, Ortiz I, Rivera E, Cadilla C, Santiago-Borrero PJ. Poor response to desmopressin acetate (DDAVP) in children with Hermansky-Pudlak syndrome. Pediatr Blood Cancer 2005;44:51-54.
10. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak syndrome, due to mutations in HPS-1. Chest 2000;117:129-136.
11. Sandrok K, Bartsch I, Rombach N, Schmidt K, Nakamura L, Hainmann I, et al. Compound heterozygous mutations in siblings with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1). Klin Padriatr 2010;3:168-174.
12. Morra M, Geigenmuller U, Curran J, Rainville IR, Brennan T, Curtis J, et al. Genetic diagnosis of primary immune deficiencies. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:387-412.
13. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulus D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. Exp Dermatol 2009;18:741-749.
14. Ciciotte S, Gwynn B, Moriyama K, Huizing M, Gahl WA, Bonifacino JS, et al. Cappuccino, a mouse model of Hermansky-Pudlak syndrome, encodes a novel protein that is part of the pallidin-muted complex (BLOC-1). Blood 2003;101:4402-4407.
15. Huizing M, Anikster Y, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. Traffic 2000;1:823-835.
16. Jung J, Bohn G, Allroth A, Boztug K, Brandes G, Sandrock I, et al. Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky-Pudlak syndrome, type 2. Blood 2006;108:362-369.
17. Gerrard JM, Lint, D, Sims PJ, Wiedmer T, Fugate RD, McMillan E, et al. Identification of a platelet dense granule membrane protein that is deficient in a patient with the Hermansky Pudlak syndrome. Blood 1991;1:101-112.
18. Fontana S, Parolini S, Vermi W, Booth S, Gallo F, Donini M, et al. Innate immunity defects in Hermansky Pudlak type 2 syndrome. Blood 2006;107:4857-4864.
19. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. Blood 2006;108:81-87.
20. Gunay-Aygun M, Huizing M, Gahl WA. Molecular defects that affect platelet dense granules. Semin Thromb Hemost 2004;30:537-547.
21. White JG, Edson JR, Desnick SJ, Witkop CJ Jr. Studies of platelets in a variant of the Hermansky-Pudlak syndrome. Am J Pathol 1971;63:319-332.
22. Feng L, Novak EK, Hartnell LM, Bonifacino JS, Collinson LM, Swank RT. The Hermansky Pudlak syndrome 1 (HPS1) and HPS2 genes independiently contribute to the production and function of platelet dense granules, melanosomes, and lysosomes. Blood 2002;99:1651-1658.
23. Carmona-Rivera C, Golas G, Hess R, Cardillo ND, Martin EH, O'Brien K, et al. Clinical, molecular, and cellular features of non-Puerto Rican Hermansky-Pudlak syndrome patients of Hispanic descent. J Invest Dermatol 2011;131:2394-2400. doi: 10.1038/jid.2011.228.