

Hermansky-Pudlakov sindrom in granulomatozno vnetje črevesa – pregledni prispevek in prikaz primera

Hermansky-Pudlak syndrome and granulomatous bowel inflammation – review article and case report

Urška Berden, Lidija Kitanovski,
Darja Urlep

Izvleček

Hermansky-Pudlakov sindrom (HPS) je zelo redka genetsko in fenotipsko heterogena večsistemna bolezen, ki nastane zaradi motnje v delovanju lizosomu podobnih znotrajceličnih organelov. Poznamo enajst genetskih različic HPS. Za vse različice sta značilna okulokutani albinizem in hemoragična diateza zaradi disfunkcije trombocitov. Značilno je tudi kopičenje ceroida lipofuscina v retikuloendotelnem sistemu različnih organov. Pri določenih različicah HPS, najpogosteje pri HPS-1 in HPS-4, se lahko razvije granulomatozno vnetje prebavne cevi, ki je podobno Crohnovi bolezni. V prispevku predstavljamo edini primer bolnice v Sloveniji z diagnosticiranim Hermansky-Pudlakovim sindromom 1 (HPS-1) ter pridruženim granulomatoznim vnetjem tankega in debelega črevesa, ki ima klinične, endoskopske in patohistološke značilnosti Crohnove bolezni.

Ključne besede: Hermansky-Pudlakov sindrom, granulomatozno vnetje črevesa, Crohnova bolezen, infliksimab.

Abstract

Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) is a very rare genetically and phenotypically heterogeneous multisystemic disorder. It is mainly caused by impaired trafficking to lysosome-related organelles. Eleven genetic subtypes of HPS are currently recognised. All subtypes share the common phenotypic features of oculocutaneous albinism and a bleeding diathesis due to thrombocyte dysfunction. Accumulation of ceroid lipofuscin in the reticuloendothelial system of different organs is also common. In some subtypes of HPS, especially in HPS-1 and HPS-4, Crohn's disease - like granulomatous bowel disease can develop. In this article, the only case of a girl with HPS-1 and granulomatous bowel disease diagnosed in Slovenia is presented. She has colitis of the small and large bowel, with clinical, endoscopic, and histopathological characteristics of Crohn's disease.

Key words: Hermansky-Pudlak syndrome, granulomatous inflammation of the intestine, Crohn's disease, infliximab.

Uvod

Hermansky-Pudlakov sindrom (HPS) je redka avtosomno recesivna bolezen, ki povzroča motnje delovanja lizosomskih organelov. Leta 1959 sta jo prvič opisala Frantisek Hermansky in Paulus Pudlak kot genetsko motnjo, za katero so značilni okulokutani albinizem, hemoragična diateza in kopičenje ceroida lipofuscina v celicah različnih tkiv (1). Do sedaj je znanih 11 različnih mutacij v 11 različnih genih in s tem 11 različic HPS (2).

Razen na otoku Portoriku, kjer sta pojavnost HPS-1 1/1800 in pojavnost HPS-3 1/4000 ter je vsak enaindvajseti prebivalec nosilec mutacije na genu *Hps1* (3), je drugod po svetu HPS zelo redek. Svetovno razširjenost (prevalenco) ocenjujejo na 1–9/1.000.000 prebivalcev (4). Pojavnost in razširjenost v Sloveniji nista znani.

Za postavitev diagnoze HPS morata biti izpolnjeni dve merili: tirozinaza-pozitivni okulokutani albinizem in nagnjenost h krvavitvam zaradi odsotnosti ali zmanjšane števila granul delta v trombocitih (2,3,5).

Etiopatogeneza

Devet vrst HPS je povezanih z geni, ki kodirajo proteine v kompleksu BLOC-1 (*angl.* Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex 1) (HPS-7, HPS-8, HPS-9, HPS-11), v kompleksu BLOC-2 (HPS-3, HPS-5, HPS-6) ali v kompleksu BLOC-3 (HPS-1, HPS-4). S tem pride do motenega delovanja lizosomom podobnih znotrajceličnih organelov (*angl.* lysosome-related organelles, LRO). Lahko gre za moteno tvorbo, za moteno procesiranje ali motnje v transportu LRO (2,5,6). Najpogostejše se motnja LRO izrazi v melanosomih in melanocitih, v granulah delta trombocitov, v lamelarnih telescih pljučnih celic tipa 2 in v sekretornih granulah v celicah T (5,6). HPS-2 in HPS-10 sta povezana z geni, ki kodirajo podenote vezavnega proteina AP-3 (*angl.* Adaptor Protein-3 complex) (2,6–8).

Za HPS je značilno nalaganje ceroida lipofuscina v lizosomih alveolnih makrofagov, celicah prebavne cevi, ledvičnih tubulnih celicah, kostnem mozgu, bezgavkah, vranici, jetrih, lahko tudi v srcu, a natančna vloga lipofuscinskega nalaganja v etiopatogenezi bolezni še ni jasna (9,10).

Klinična slika

Klinična slika je raznolika. Pri vseh vrstah HPS sta prisotna okulokutani albinizem (OKA) in hemoragična diateza. OKA se kaže z različnimi stopnjami hipopigmentacije las, kože, šarenice in mrežnice, pridružena sta horizontalni nistagmus in običajno tudi zmanjšana vidna ostrina (1–3). Za hemoragično diatezo so tako kot sicer pri motnjah delovanja trombocitov značilne predvsem sluznične krvavitve, kot so epistakse, krvavitve ustne sluznice, krvavitve po izruvanju zob, podaljšane menstrualne krvavitve in poporodne krvavitve. Opažamo tudi povečano pojavljanje modric po koži, lahko krvavitve po kirurških in drugih invazivnih posegih (11). Bolnikom odsvetujemo uživanje zdravil, ki vplivajo na agregacijo trombocitov, kot so aspirin in nesteroidni antirevmatiki, in jih predpisujemo le ob resnih indikacijah. Za preprečevanje in zdravljenje krvavitev lahko uporabimo dezmodipresin, za preprečevanje in lajšanje predvsem sluzničnih krvavitev, npr. menoragije, lahko uporabimo tudi traneksamično kislino. Pri obilnejši krvavitvi ali večjem posegu se lahko poslužimo transfuzije trombocitov, le izjemoma, v primeru težkih in življenje ogrožajočih krvavitev pa tudi rekombinantnega aktiviranega faktorja VII (11). Hemoragično diatezo pri HPS potrdimo na podlagi klinične slike in laboratorijskih preiskav, ki vključujejo presejalne čase za oceno primarne hemostaze (zapiralni časi, redkeje čas krvavitve po Ivyju) in teste funkcije trombocitov (lumiagregometrija), ki ne pokažejo sekundarnega agregacijskega odgovora. Odsotnost ali zmanjšanje števila gostih zrnč lahko dokažemo z elektron-

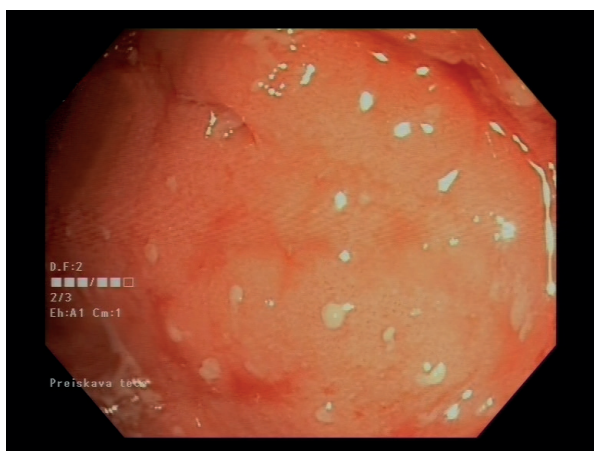
skim mikroskopiranjem, česar v vsakdanji praksi ne izvajamo (12).

Granulomatozno vnetje črevesa

Granulomatozno vnetje črevesa (GVČ), ki je podobno Crohnovi bolezni (CB) (2,13–15), so pri bolnikih s HPS prvič opisali leta 1980 (13). Lahko se razvije pri različicah HPS, ki so posledica mutacije v kompleksu BLOC-2 ali v kompleksu BLOC-3, ki uravnava transport endosomov preko družine proteinov Rab (2,3). Zaenkrat še ne vemo, ali se GVČ lahko razvije tudi pri bolnikih z motnjo v AP-3. Patogeneza bolezni še ni povsem pojasnjena. Motnje v LRO lahko vodijo do napak v avtofagiji in fagocitozi ter s tem do vnetja črevesa (16). Zaradi mutacije spremenjeni proteini Rab delujejo provnetno, kar ob hkratnem delovanju zunanjih dejavnikov in posameznikovega imunskega sistema lahko privede do GVČ (2).

Razširjenost (prevalenca) GVČ pri bolnikih s HPS je 10–20 % (15). Najpogostejši simptomi so ponavljajoče se driske, hematohezija in bolečine v trebuhu, bolezen pa se lahko kaže tudi z zaprtjem. Pogosto imajo bolniki trdovratno perianalno vnetje, pri 30 % bolnikov se razvijejo fistule in pri 20 % bolnikov zunajčrevesni znaki vnetja (2,13–17). Simptomi se najpogosteje pojavijo v poznem otroštvu ali adolescenci, lahko v kateri koli starosti od obdobja dojenčka do odraslosti (14). Najmlajši bolnik, ki so ga do sedaj predstavili v literaturi, je imel simptome GVČ že v starosti 6 mesecev (18).

Diagnozo postavimo z endoskopskimi in patohistološkimi preiskavami. Kolonoskopija pokaže vnetne spremembe, ki jih makroskopsko ne moremo razlikovati od sprememb pri CB. Značilne so površinske in globoke razjede črevesne sluznice. Najpogostejše je vneto debelo črevo, lahko tudi ileum, redkeje preostalo tanko črevo (15). Vnetje je pogosto umeščeno v predel rektuma in peria-



SLIKA 1. ENDOSKOPSKA SLIKA SLUZNICE DEBELEGA ČREVEŠA S HIPEREMIČNO SLUZNICO IN ŠTEVILNIMI RAZJEDAMI S FIBRINSKIMI OBLOGAMI.
FIGURE 1. ENDOSCOPIC PICTURE OF THE COLONIC MUCOSA WITH HYPERAEMIA AND NUMEROUS ULCERS WITH FIBRIN COATINGS.

nalni predel (14). Tudi patohistološke spremembe so enake kot pri CB. Gre za segmentno transmuralno vnetje z značilnimi granulomi in razjedami (19).

Prizadetost drugih organskih sistemov

Nekateri bolniki s HPS, predvsem z genotipi HPS-1, HPS-2 in HPS-4, imajo večje tveganje intersticijske pljučne bolezni, ki se kaže s fibrozo pljuč. Običajno se izrazi v četrtem ali petem desetletju življenja, le redko v pozni adolescenci (20), in je eden najbolj resnih zapletov bolezni ter pomemben prognostični dejavnik za preživetje bolnikov. V zadnjem času so opisani primeri bolnikov, pri katerih so kljub hemoragični diatezi uspešno opravili presaditev pljuč (21).

Ugotovili so, da so mutacije v genih, ki kodirajo podenote vezavnega proteina AP-3, lahko povezane z imunsko pomanjkljivostjo. Pri bolnikih s HPS-2 je opisana nevtropenija z motenim

delovanjem celic T naravnih ubijalk (22), ki je vzrok ponavljajočih se virusnih in bakterijskih okužb, lahko pa se odraža s hujšo klinično sliko in razvojem hemfagocitne limfocitocitoze (23). Pred kratkim so pri HPS-10 opisali povezavo mutacij v AP-3D1 z imunsko pomanjkljivostjo, razvojnim zaostankom in epilepsijo (24, 25).

Prikaz primera

Sedaj 14,5-letno dekle smo v starosti 10,5 leta prvič obravnavali na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (KOGHN) Pediatrične klinike Ljubljana zaradi suma na Crohnovo bolezen. V družini so vsi zdravi in brez kroničnih bolezni. Rojena je bila po tretji, normalno potekajoči nosečnosti, ob predvidenem roku s porodno težo 3000 g. Porod in poporodni potek sta potekala brez zapletov, psihomotorični razvoj je bil normalen. Zaradi okulokutanega albinizma, pridružene horizontalnega nistagmusa, zmanjšane vidne ostrine in astigmatizma je

bila redno vodena pri oftalmologih. V dojenčkovem obdobju je prebolela vnetje sečil, v starosti 6 let pa se je zdravila zaradi kratkotrajnega vročinskega stanja z neznanim povzročiteljem. Ni imela epizod, ki bi nakazovale na hemoragično diatezo.

Pred sprejemom na KOGHN je imela več mesecev občasno bolečine v trebuhu in driske s pojavljanjem sluzi in krvi v blatu. Mesec dni pred sprejemom se je stanje poslabšalo. Po koži goleni so se pojavile boleče rdečevijolične zatrdline, v tednu pred sprejemom pa je dobila povišano telesno temperaturo (do 38 °C).

Ob sprejemu na KOGHN je bila subfebrilna (37,5 °C), neprizadeta, primer- no prehranjena (telesna masa pri 51. percentilu za starost in spol, telesna višina pri 17. percentilu). V kliničnem statusu so izstopali znaki okulokutanega albinizma s svetlo poltjo, svetlorumenimi lasmi in sivomodrimi očmi. Izražen je bil obojestranski horizontalni nistagmus. Trebuh je bil mehak ter boleč v epigastriju in levem spodnjem kvadrantu. Po obeh golenih so bile prisotne kožne spremembe, značilne za nodozni eritem, v perianalnem predelu pa izrazite vnetne spremembe s fisurami in vnetnimi kožnimi izrastki.

V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali povišane vrednosti kazalnikov vnetja (CRP 90 mg/l, SR 85 mm/h), blažjo mikrocitno anemijo (Hb 116 g/l, MCV 75 fl), trombocitozo (Tr 544 x 10⁹/l) ter blago povišano koncentracijo fekalnega kalprotektina (177 mg/kg). Osnovni koagulacijski testi so bili v mejah normale. Odvzete kužnine (blato, urin, kri) so bile sterilne. S slikovnimi preiskavami smo izključili absces v trebušni votlini. Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha je pokazala segmentne vnetne spremembe v področju celotnega debelega črevesa in terminalnega ileuma. Z ultrazvočno preiskavo s kontrastom (*angl.* Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS) smo potrdili hudo aktivno vnetje v naštetih segmentih črevesa. Absces v trebušni votlini smo izključili tudi

z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), ki je med dvema segmentoma sigme pokazalo manjšo enteroenteralno fistulo. Tudi na posnetku MRI je bila vidna vnetno zadebeljena stena celotnega kolona z razjedami. Endoskopska preiskava zgornjih prebavil je pokazala blažje nespecifične vnetne spremembe antruma želodca, pri endoskopiji spodnjih prebavil pa je bilo vidno hudo vnetje rektosigme s hiperemično in edematozno sluznico z globokimi razjedami (Slika 1). Ob endoskopskih preiskavah so nas presenetile nekoliko daljše mikrokrvavitve po odvzemu običajnih vzorcev za patohistološke preiskave. Po dodatnem pogovoru s starši smo izvedeli, da so že na oftalmološkem oddelku opravili genetske preiskave v sklopu okulokutanega albinizma. Z metodo sekvenciranja naslednje generacije (NGS) so v genu *Hps1* ugotovili prisotnost dveh genetskih sprememb, pri čemer je ena podedovana po materi, druga pa po očetu. Prva je enonukleotidna duplikacija c.972dupC, druga delecija c.1189delC.

Preiskave za oceno primarne hemostaze so pokazale podaljšane zapiralne čase z ADPŠ in epinefrinom ter odsotnost sproščanja ATP z vsemi agonisti, vključno s trombinom, kar kaže na motnjo skladiščenja ali odsotnost granul delta trombocitov.

Patohistološki pregled je potrdil kronično vnetje v sluznici želodca in rektosigmi z granulomi, ki so sicer značilni za CB. Zaradi fistul med črevesnimi vijugami smo takoj po postavitvi diagnoze uvedli zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem TNF-alfa (*angl.* tumor necrosis factor alpha) infliksimabom v visokem odmerku (10 mg/kg telesne teže). Že tretji dan po uvedbi zdravila se je klinično stanje izboljšalo in odvajati je začela normalno blato brez primesi krvi. Kožne spremembe so izzvenele, vrednosti vnetnih parametrov pa so se zmanjšale. Za vzdrževalno zdravljenje smo dodali azatioprin. V starosti 13,5 leta je utrpela poslabšanje bolezni z 9 mm velikim perianalnim abscesom. Ob zdravljenju abscesa z metronidazolom

in ciprofloksacinom je prišlo do zapleta z razvojem tromba v desni kubitarni veni, zato je prejemala zdravljenje z enoksaparinom, zaradi trombopatije v nižjih, profilaktičnih odmerkih. Pri diferencialnem diagnosticiranju nastanka tromba smo ugotovili prisotnost anti-kardiolipinskih protiteles, zato deklico zaradi antifosfolipidnega sindroma vodijo tudi imunologi.

Deklica je v starosti 14,5 let v klinični remisiji ob vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom in azatioprinom.

Razpravljanje

V prispevku smo predstavili primer deklice s HPS in pridruženim GVČ, ki je podobno CB. Deklica je imela ob sprejemu tudi klasične bolezenske znake, ki so značilni za CB. Diagnozo HPS-1 smo potrdili klinično (OKA, hemoragična diateza) in genetsko.

GVČ se razvije pri 10–20 % bolnikov s HPS (15), najpogosteje pri podtipu HPS-1 in podtipu HPS-4 (2,3). V do sedaj največji opisani kohorti z 261 bolniki s HPS je imelo pridruženo GVČ 14,2 % bolnikov (2). Redkost sindroma in pridruženega GVČ pogosto vodi v pozno postavitve diagnoze, opisujejo pa tudi primere s hudimi krvavitvami iz črevesa s hemoragičnim šokom zaradi hude stopnje vnetja in hemoragične diateze (19,26).

GVČ pri HPS uvrščamo med monogenške oblike CB (2). Razlika med monogenško obliko CB in klasično poligenško obliko CB je predvsem v tem, da bolniki z monogenškimi oblikami slabše odgovorijo na zdravljenje, kar je značilno tudi za bolnike s HPS (14,17,27). V literaturi je opisano, da bolniki slabo odgovorijo na standardno zdravljenje s sulfasalazinom, mesalazinom, kortikosteroidi in antibiotiki, nekoliko bolj uspešno pa je zdravljenje z zaviralci TNF-alfa (27). Zaradi hemoragične diateze nekateri navajajo, da je zdravljenje z aminosalicilati (mesalazinom) kontraindicirano (5). V letu 2007 so prvič opisali primer bolnika s težko poteka-

jočim vnetjem črevesa v sklopu HPS, ki je bil uspešno zdravljen z zaviralcem TNF-alfa (17). Nedavno so opisali potek zdravljenja z zaviralci TNF-alfa pri štirih bolnikih s HPS in GVČ. Po povprečni dobi sledenja 7,5 leta sta dva od štirih bolnikov klinično dobro odgovorila na tovrstno zdravljenje, dva bolnika pa sta imela kljub zdravljenju neugoden potek (27). V ameriški kohorti bolnikov s HPS in pridruženim GVČ je imelo 7 od 13 bolnikov, ki so bili zdravljeni z zaviralci TNF-alfa, podaljšan klinični odgovor na tovrstno zdravljenje (2). Čeprav bolniki s HPS in pridruženim GVČ na zdravljenje z zaviralci TNF-alfa odgovorijo v manjšem deležu kot bolniki s klasično CB (27), pomeni zdravljenje z biološkimi zdravili velik napredek. Pred razpoložljivostjo zdravljenja z biološkimi zdravili je bila pogosto potrebno kirurško zdravljenje, smrtnost zaradi vnetja črevesa v sklopu HPS pa je bila 9–15 % (27).

Zaključek

HPS je redka večsistemska bolezen z raznoliko klinično sliko. Za postavitve diagnoze je potrebna prisotnost okulokutanega albinizma in hemoragične diateze. Bolniki s HPS, ki imajo pridruženo vnetje črevesa, podobno Crohnovi bolezni, slabše odgovorijo na standardno zdravljenje z zdravili, zato je pomembno, da čim prej po postavitvi diagnozi uvedemo zdravljenje z biološkim zdravilom. Med vzdrževalnim zdravljenjem z biološkim zdravilom moramo redno spremljati koncentracijo zdravila v krvi ter sproti prilagajati odmere in interval med dajanjem zdravila, s čimer zmanjšamo tveganje sekundarnega popuščanja učinka. Pomembno je tudi, da bolnike obravnavamo multidisciplinarno. Zaradi okulokutanega albinizma moramo poskrbeti za redno dermatološko in oftalmološko spremljanje, zaradi hemoragične diateze pa za spremljanje s strani hematologov. Po obdobju adolescence je zaradi večjega tveganja intersticijske pljučne bolezni potrebno tudi pulmološko sledenje.

Literatura

1. 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.
2. O'Brien KJ, Parisi X, Shelman NR, Merideth MA, Introne WJ, Heller T et al. Inflammatory bowel disease in Hermansky-Pudlak syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Intern Med* 2021; 290(1): 129–40.
3. Witkop CJ, Nuñez 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(8): 333–9.
4. Christensen S, Wagner L, Coleman MM, Appell D. The lived experience of having a rare medical disorder: Hermansky-Pudlak syndrome. *Chronic Illn* 2017; 13(1): 62–72.
5. Seward S, Gahl W. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics* 2013; 132: 153–60.
6. Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, Gunay-Aygun M, Gahl WA. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 359–86.
7. Boeckelmann D, Wolter M, Käsmann-Kellner B, Koehler U, Schieber-Nakamura L, Zieger B. A Novel likely pathogenic variant in the BLOC1S5 gene associated with Hermansky-Pudlak syndrome type 11 and an overview of human BLOC-1 deficiencies. *Cells* 2021; 10: 2630.
8. Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA, Pri-Chen H, Hess RA, Fischer R et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Mutation update. *Hum Mutat* 2020; 41(3): 543–80.
9. Witkop CJ, Townsend D, Bitterman PB, Harmon K. The role of ceroid in lung and gastrointestinal disease in Hermansky-Pudlak syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1989; 266: 283–96.
10. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998; 338(18): 1258–64.
11. Ideno S, Hatori E, Takeda J, Morisaki H. Anesthetic management of a patient with Hermansky-Pudlak syndrome undergoing video-assisted bullectomy. *J Clin Anesth* 2015; 27(3): 243–6.
12. Witkop CJ, Krumwiede M, Sedano H, White JG. Reliability of absent platelet dense bodies as a diagnostic criterion for Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Hematol* 1987; 26(4): 305–11.
13. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, Denmark LW, Cox RP. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med* 1980; 92(1): 20–3.
14. Hazzan D, Seward S, Stock H, Zisman S, Gabriel K, Harpaz N et al. Crohn's-like colitis, enterocolitis and perianal disease in Hermansky-Pudlak syndrome. *Color Dis* 2006; 8(7): 539–43.
15. Hussain N, Quezada M, Huizing M, Geho D, White JG, Gahl W et al. Intestinal disease in hermansky-pudlak syndrome: Occurrence of colitis and relation to genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1): 73–80.
16. Sofia AM, Sakuraba A, Rubin DT. Two complex cases of Hermansky-Pudlak syndrome highlight a potential biologic explanation for an associated Crohn's disease phenotype. *ACG Case Rep J* 2017; 4(1): e14.
17. Kouklakis G, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Pavlidou E, Manolais KJ, Liratzopoulos N. Complicated Crohn's-like colitis, associated with Hermansky-Pudlak syndrome, treated with infliximab: a case report and brief review of the literature. *J Med Case Rep* 2007; 1: 176.
18. Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi KI, Joo M et al. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: a case report. *BMC* 2019; 19(1).
19. Girot P, Le Berre C, De Maissin A, Freyssinet M, Trang-Poisson C, Bourreille A. Crohn's-like acute severe colitis associated with Hermansky-Pudlak syndrome: A case report. *World J Gastroenterol* 2019; 25(8): 1031–6.
20. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 505–11.
21. Lederer DJ, Kawut SM, Sonett JR, Vakiani E, Seward SL Jr, White JG et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with the Hermansky-Pudlak syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1697–9.
22. Gil-Krzewska A, Murakami Y, Peruzzi G, O'Brien KJ, Merideth MA, Cullinane AR et al. Natural killer cell activity and dysfunction in Hermansky-Pudlak syndrome. *Br J Haematol* 2017; 176(1): 118–23.
23. Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, Davies G, Diestelhorst J et al. The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Blood* 2013; 121(15): 2943–51.
24. Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, Dieckmann NM, Niethammer K, Fuchs S et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood* 2016; 127(8): 997–1006.
25. Mohammed M, Al-Hashmi N, Al-Rashdi S, Al-Sukaiti N, Al-Adawi K, Al-Riyami M et al. Biallelic mutations in AP3D1 cause Hermansky-Pudlak syndrome type 10 associated with immunodeficiency and seizure disorder. *Eur J Med Genet* 2019; 62(11): 103583.
26. Bezerra Castaldelli G, Bezerra Castaldelli AJ, Anderson Castaldelli V. Oculocutaneous Albinism. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(12): e214068.
27. Demirtas CO, Alahdab YO, Kani HT, Atug O, Imeryuz N. Treatment of Hermansky-Pudlak syndrome associated granulomatous colitis with anti-TNF agents: case series and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(12): 1597–600.

Urška Berden, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

dr. Darja Urlep, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)
Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: darja.urlep@gmail.com

prispelo / *received*: 3. 7. 2022
sprejeto / *accepted*: 17. 10. 2022

Berden U, Kitanovski L, Urlep D. Hermansky-pudlakov sindrom in granulomatozno vnetje črevesa – pregledni prispevek in prikaz primera. *Slov Pediatr* 2022; 29(3):149–153. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-3-05>.