

## Клинико-генетические аспекты альбинизма

В.В. Кадышев, С.А. Рязжская, О.В. Халанская, Н.В. Журкова, Р.А. Зинченко

ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Альбинизм — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение биосинтеза меланина, приводящее к полному или частичному его отсутствию. Клинически снижение количества меланина проявляется в гипопигментации кожи, волос и глаз. Поражение глаз включает гипопигментацию или отсутствие пигмента глазного дна и радужной оболочки, гипоплазию фовеа, снижение остроты зрения, нистагм и косоглазие, фотофобию, трансиллюминацию радужной оболочки и асимметричное пересечение зрительных нервов в хиазме. Однако альбинизм может выступать частью симптомокомплекса более сложных генетических синдромов, таких как синдромы Германски — Пудлака и Чедиака — Хигаси, которые требуют как можно более раннего выявления и начала терапии из-за риска развития жизнеугрожающих состояний. Также встречаются случаи частичного альбинизма с гипопигментацией структур глаз, кожи или волос, но не связанные с меланогенезом, такие как синдром Грисцелли, синдром Ваарденбурга, синдром Титца, болезнь Аландских островов. При исследовании каждого случая альбинизма необходимо установить точный молекулярно-генетический диагноз. Это обеспечит персонализированный подход к лечению, позволит корректно прогнозировать жизнь и здоровье пациентов, а также планировать деторождение. **Ключевые слова:** альбинизм, синдром Германски — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси, гипопигментация, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

**Для цитирования:** Кадышев В.В., Рязжская С.А., Халанская О.В. и др. Клинико-генетические аспекты альбинизма. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):175–180. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-175-180.

## Clinical and genetic aspects of albinism

V.V. Kadyshev, S.A. Ryazhskaya, O.V. Khalanskaya, N.V. Zhurkova, R.A. Zinchenko

Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Albinism is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary diseases whose pathogenesis is mediated by impaired synthesis of melanin which results in its partial or total loss. Reduced melanin level clinically manifests as skin, hair, and ocular hypopigmentation. Ocular presentations include hypopigmentation/lack of pigmentation of eye fundus and iris, foveal hypoplasia, low vision, nystagmus and strabismus, photophobia, iris transillumination, and asymmetrical decussation of nerve fibers at the optic chiasm. However, albinism can be a part of more complex genetic syndromes, e.g., Hermansky-Pudlak syndrome or Chediak-Higashi syndrome. These disorders should be identified as early as possible to start therapy to prevent life-threatening conditions. Partial albinism with ocular, skin or hair hypopigmentation not associated with melanogenesis (e.g., Griscelli syndrome, Waardenburg syndrome, Aland Island eye disease, etc.) also occurs. Each case of albinism requires an accurate molecular genetic diagnosis to provide a personalized treatment approach, predict life expectancy and health status, and plan pregnancy.

**Keywords:** albinism, Hermansky-Pudlak syndrome, Chediak-Higashi syndrome, hypopigmentation, clinical polymorphism, genetic heterogeneity.

**For citation:** Kadyshev V.V., Ryazhskaya S.A., Khalanskaya O.V. et al. Clinical and genetic aspects of albinism. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):175–180 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-175-180.

Альбинизм — это клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение биосинтеза меланина, приводящее к полному или частичному его отсутствию. Клинически снижение количества меланина проявляется в гипопигментации кожи, волос и глаз. Поражение глаз включает гипопигментацию или отсутствие пигмента глазного дна и радужной оболочки, гипоплазию фовеа, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, фотофобию и трансиллюминацию радужки. Кроме того, у пациентов с альбинизмом при исследовании зрительных вызванных потенциалов, МРТ или трактографии выявляется неправильная маршрутизация волокон зрительных

нервов в хиазме (перекрестная асимметрия) — чрезмерный переход височной доли волокон на противоположную сторону [1, 2].

Средняя частота альбинизма в мире составляет 1:17000, частота носительства — 1:70 (варьирует в зависимости от региона) [3].

### ГЛАЗНОЙ АЛЬБИНИЗМ

Глазной альбинизм 1 типа (альбинизм глазной Нетлшипа — Фолза, OA1, XLOA, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) #300500) — X-сцепленный рецессивный тип альбинизма, фенотипически проявляющийся в основном у муж-

чин. Причиной глазного альбинизма являются мутации в гене *GPR143*, расположенном на X-хромосоме в регионе Xp22 и кодирующем одноименный белок. Белок GPR143 представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPCR), который продуцируется исключительно меланоцитами и пигментным эпителием сетчатки. Для этого типа альбинизма характерны инфантильный нистагм, снижение остроты зрения до 0,3 [4], обеднение пигмента радужной оболочки и глазного дна, гипоплазия фовеа, фотофобия. Пигмент волос и кожи сохранен. Широко распространены мозаичная гипопигментация радужной оболочки и трансиллюминация радужки 1-й степени у женщин-носительниц, не сопровождающиеся снижением остроты зрения [4, 5]. Описаны случаи поражения женщин при гомозиготной мутации в гене *GPR143* или при неслучайной инактивации X-хромосомы. Частота заболевания, по данным базы Orphanet, составляет 1–9:100000 [3]. Мутации в этом гене также связаны с X-сцепленным врожденным нистагмом 6 типа (OMIM#300808).

## ГЛАЗО-КОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ

Глазо-кожный альбинизм объединяет группу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которых, в отличие от изолированного глазного альбинизма, дополнительным характерным признаком является гипопигментация кожи и волос. Воздействие солнечных лучей на гипопигментированную кожу приводит к пахидермии, актиническому дерматиту и раку кожи, базальноклеточной и плоскоклеточной карциноме и, реже, меланоме, что может встречаться даже у гетерозиготных носителей [6].

Молекулярно-генетический дефект выявляется примерно у 60% пациентов с клиническими проявлениями альбинизма. Значительное число из оставшихся 40% являются гетерозиготными носителями патогенных мутаций в генах *TYR* или *OCA2*: описаны случаи развития заболевания при наличии патогенной мутации на одной аллели и двух полиморфных вариантов — на другой [7, 8].

Глазо-кожный альбинизм 1 типа (*OCA1*) ассоциирован с геном *TYR*, расположенным на хромосоме 11 в положении 11q14.3, и разделяется на два клинических подтипа: глазо-кожный альбинизм 1А и 1В типов. Ген *TYR* кодирует ключевой фермент меланогенеза — тирозиназу, участвующую в следующих этапах меланогенеза: гидроксилирование тирозина до диоксифенилаланина (ДОФА) и окисление ДОФА до L-ДОФА. На сегодняшний день в базе Human Gene Mutation Database описано более 350 патогенных вариантов в гене *TYR* [9], подавляющее большинство которых продуцируют неактивный фермент и приводят к фенотипу глазо-кожного альбинизма 1А типа, а около 10 вариантов продуцируют фермент с остаточной активностью (гипоморфные варианты) и, соответственно, приводят к фенотипу глазо-кожного альбинизма 1В типа. Глазо-кожный альбинизм 1 типа составляет около 40% от всех случаев альбинизма [10], его частота в мире — 1–9:100000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 1А типа (*OCA1A*, OMIM#203100) является «классическим» типом альбинизма. Пациенты с глазо-кожным альбинизмом 1А типа с рождения имеют белые волосы и ресницы, белую кожу, неспособную к загару. При морфологическом исследовании биоптата кожи выявляются амелановые меланоциты. Глазные аномалии включают отсутствие пигмента в радужной оболочке и на глазном дне, гипоплазию фовеа 3–4-й степени. Острота зрения может варьировать в пределах от 0,05 до 0,15 [4].

Глазо-кожный альбинизм 1В типа (*OCA1B*, OMIM#606952) также обусловлен мутациями в гене *TYR*, однако при этом типе сохраняется остаточная активность тирозиназы. Фенотипически этот тип проявляется неполной гипопигментацией глаз, волос и кожи, компенсирующей с возрастом: при рождении пациенты имеют белые или светло-желтые волосы, которые с возрастом незначительно темнеют; белая кожа со временем накапливает пигмент и может слегка загореть при пребывании на солнце. Синие радужки с возрастом темнеют до зелено-го/орехового или светло-коричневого/коричневого цвета за счет накопления меланина и наличия меланосом. Трансиллюминация радужки сохраняется в пределах 1–3-й степени [11], острота зрения составляет 0,3–0,5 [4, 12].

Глазо-кожный альбинизм 2 типа (*OCA2*, OMIM#203200) ассоциирован с геном *OCA2* (OMIM#611409), расположенным на участке 15q12-q13. Ген *OCA2* кодирует меланосомальный трансмембранный хлоридный канал, обеспечивающий поддержание pH в меланосомах и меланоцитах. Количество кожной пигментации при этом типе колеблется от минимального до почти нормального. Новорожденные с глазо-кожным альбинизмом 2 типа имеют слегка пигментированные волосы, брови и ресницы, цвет которых варьирует от светло-желтого до светло-коричневого и коричневого и может незначительно потемнеть с возрастом. Острота зрения в среднем составляет 0,3 [4, 10]. Глазо-кожный альбинизм 2 типа — второй по частоте среди всех видов альбинизма, на его долю приходится около 30% всех случаев. Частота в мире составляет 1–9:100000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 3 типа (*OCA3*, OMIM#203290), именуемый также рыжим типом альбинизма, связан с мутациями в гене *TYRP1* (OMIM#115501), расположенном на 9-й хромосоме в положении 9p23. *TYRP1* — тирозиназа-зависимый ген 1, кодирующий В-каталазу, которая является стабилизирующим белком тирозиназы наравне с допахромтаутомеразой (*DCT*, *TYRP2*, см. глазо-кожный альбинизм 8 типа) и преимущественно участвует в образовании эумеланина. Фенотипически глазо-кожный альбинизм 3 типа имеет более мягкий фенотип за счет накопления феомеланина: кожа незначительно гипопигментирована и способна к загару, в некоторых случаях могут появляться веснушки, волосы имеют рыжеватый/медный оттенок. Снижение остроты зрения и другие глазные патологии обнаруживаются не во всех случаях, что также связано с накоплением феомеланина. Ключевыми симптомами к диагнозу являются нистагм, красный зрачковый рефлекс и трансиллюминация радужки [13]. Частота заболевания составляет менее 1:1000000 в мире и 1:8500 в южноафриканских популяциях [3].

Глазо-кожный альбинизм 4 типа (*OCA4*, OMIM#606574) ассоциирован с геном *SLC45A2* (OMIM#606202), кодирующим мембранный белок — переносчик сахарозы/H<sup>+</sup> и расположенным на участке 5p13. Количество кожной пигментации колеблется от минимального до почти нормального. У новорожденных волосы обычно имеют цвет от серебристо-белого до светло-желтого и могут незначительно потемнеть с возрастом. Острота зрения может варьировать от 0,6 до 0,05 в зависимости от количества присутствующего пигмента, но обычно находится в диапазоне 0,2–0,1 и стабилизируется по достижении пациентом возраста 3 лет. Глазо-кожный альбинизм 4 типа наиболее распространен в Японии, но был обнаружен также в популяциях Северной Европы, Индии и Кореи, средняя распространенность в мире составляет 1:100000 [10, 14].

Глазо-кожный альбинизм 5 типа (OCA5, OMIM#615312) впервые был обнаружен в пакистанской близкородственной семье в 2012 г. Молекулярно-цитогенетическая диагностика выявила делецию локуса 4q24. В настоящий момент не найдена точная корреляция с каким-либо из генов-кандидатов. Фенотипически пациенты, страдающие этим типом альбинизма, имеют светлую кожу, золотистые/светло-желтые волосы и типичные проявления альбинизма. В описанной пакистанской семье острота зрения составляет 0,1 [15].

Глазо-кожный альбинизм 6 типа (OCA6, OMIM#113750) ассоциирован с геном *SLC24A5* (OMIM#609802), локализованным на участке 15q21.1 и кодирующим  $K^+$ -зависимый  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменник, экспрессирующийся преимущественно в структурах кожи и глаз. Гипопигментация обусловлена снижением эумеланина, но за счет остаточного количества феомеланина пациенты имеют светлую кожу со склонностью к легкому загару и появлению пигментных невусов, волосы — от белых до светло-коричневых, цвет глаз — от голубого до коричневого с типичными для альбинизма поражениями. Острота зрения колеблется от 0,3 до 0,05 [16]. Распространенность в мире составляет менее 1:1000000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 7 типа (OCA7, OMIM#615179) ассоциирован с геном *LRMDA* (OMIM#614537), расположенным на длинном плече 10-й хромосомы в положении 10q22.2-q22.3 и кодирующим богатый лейцином белок, связанный с дифференцировкой меланоцитов. Такие люди имеют светло-русые или коричневые волосы, светлую кожу, способную к загару, у них могут появляться веснушки. Глаза светлые — голубые или зеленые, с явлениями нистагма, трансиллюминацией радужной оболочки и гипопигментированным глазным дном с гипоплазией фовеа. Острота зрения колеблется от 0,3 до 0,05 [17]. Распространенность в мире составляет менее 1:1000000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 8 типа (OCA8) ассоциирован с геном *DCT (TYRP2)* и описан Pennamen et al. в 2020 г. в двух неродственных семьях. Ген *DCT* кодирует фермент допахромтаутомеразу, который катализирует превращение допахрома в дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту. Фенотипические проявления 8 типа глазо-кожного альбинизма: легкая гипопигментация кожи и волос и умеренные поражения глаз, типичные для альбинизма (нистагм, светобоязнь, трансиллюминация радужки, гипопигментация сетчатки и глазного дна, гипоплазия фовеа 0–1-й степени, снижение остроты зрения до 0,4–0,5) [18, 19].

## РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В СОЧЕТАНИИ С АЛЬБИНИЗМОМ

Кроме изолированного глазного и глазо-кожного типов существуют редкие наследственные синдромы альбинизма, связанные с системными поражениями. К ним относятся синдром Германски — Пудлака и синдром Чедиака — Хигаси.

### Синдром Германски — Пудлака

Синдром Германски — Пудлака (Hermansky — Pudlak syndrome, HPS) впервые описан в 1959 г. в двух неродственных семьях у пациентов с альбинизмом, геморрагическим диатезом и пигментированными ретикулярными клетками в костном мозге, а также в биоптатах лимфатических узлов и печени.

Синдром Германски — Пудлака относится к орфанным заболеваниям: его частота в мире составляет от 1:50000

до 1:1000000, однако некоторые типы распространены в Пуэрто-Рико (так, частота 1 типа в этой популяции составляет 1:1800, 3 типа — 1:16000) [10].

В настоящее время синдром Германски — Пудлака включает 11 типов, ассоциированных с 11 генами. Главным патогенетическим звеном выступает нарушение адапторного белкового комплекса-3 (AP3) или системы биогенеза комплекса связанных с лизосомами органелл (BLOC 1–3), являющихся важными компонентами мембран цитоплазматических органелл и участниками транспортировки везикул. Дефекты белков, составляющих эти комплексы, приводят к патологическим изменениям в структуре и функции лизосом, меланосом, плотных гранул тромбоцитов.

Основные клинические проявления синдрома Германски — Пудлака: альбинизм, отложение пигмента в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и нарушение агрегации тромбоцитов (за счет отсутствия плотных гранул, содержащих серотонин, адениновые нуклеотиды,  $Ca^{2+}$ , фибриноген, адреналин, фактор Виллебранда, антигепариновый фактор). Геморрагический диатез может проявляться частыми носовыми, десневыми, интра- и послеоперационными кровотечениями, меноррагией у женщин. В лабораторных показателях отмечается отсутствие плотных гранул тромбоцитов, выявляемое при электронной микроскопии, при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном протромбиновом времени. Кроме того, с синдромом Германски — Пудлака связаны гранулематозный колит, легочный фиброз и кардиомиопатия (характерные не для всех типов), возникающие из-за цероидоподобных отложений в тканях [20, 21]. Краткая клиническая характеристика всех известных типов синдрома Германски — Пудлака приведена в таблице 1 [19–37].

Альбинизм и геморрагический диатез проявляются при всех типах синдрома Германски — Пудлака. Основными различиями являются системные проявления: так, фиброз легких развивается при 1, 2, 4 и 8 типах, высокий риск развития гранулематозного колита имеется при 1, 3, 4 и 5 типах. Клеточный иммунодефицит с повышенным риском развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза чаще встречается у пациентов с 2, 9, 10 и 11 типами синдрома. При 10 типе также описано поражение ЦНС, включающее задержку моторного развития, мышечную гипотонию и эпилепсию.

### Синдром Чедиака — Хигаси

Синдром Чедиака — Хигаси (CHS, OMIM#214500) — редкий аутосомно-рецессивно наследуемый синдром, развитие которого связано с мутациями в гене *LYST* (OMIM#606897), кодирующем адапторный белок, участвующий в регуляции лизосомального транспорта.

Впервые синдром Чедиака — Хигаси описан Beguez — Cesar в 1943 г., впоследствии Чедиак (в 1952 г.) и Хигаси (в 1954 г.) дополнили фенотипическое описание синдрома. В настоящее время в мире описано около 500 случаев этого заболевания, однако точное количество пациентов невозможно установить в связи с существованием аномальных мягких форм, при которых диагноз подтверждается в 30 лет и позже [38], либо из-за повторных описаний пациентов в течение жизни [39].

Фенотипическими проявлениями синдрома Чедиака — Хигаси являются глазо-кожный альбинизм, геморрагический диатез, неврологические нарушения, а также первичный иммунодефицит и повторные инфекционные заболевания.

**Таблица 1.** Клинико-генетическая характеристика синдрома Германски — Пудлака  
**Table 1.** Clinical and genetic characteristics of Hermansky — Pudlak syndrome

Нозологическая форма Genetic type	Ген Gene	Альб. Alb	ГД HD	ФЛ PF	ГК GC	ПЦНС ANS	ИД ID	ОЗ VA
Синдром Германски — Пудлака 1 типа, OMIM#203300 Hermansky — Pudlak syndrome type 1, OMIM#203300	<i>HPS1</i>	+	+	+	+	-	-	0,1
Синдром Германски — Пудлака 2 типа, OMIM#608233 Hermansky — Pudlak syndrome type 2, OMIM#608233	<i>AP3B1</i>	+	+	+	-	-	+	0,1-0,3
Синдром Германски — Пудлака 3 типа, OMIM#614072 Hermansky — Pudlak syndrome type 3, OMIM#614072	<i>HPS3</i>	+	+	-	+	-	-	0,16
Синдром Германски — Пудлака 4 типа, OMIM#606682 Hermansky — Pudlak syndrome type 4, OMIM#606682	<i>HPS4</i>	+	+	+	+	-	-	0,1-0,3
Синдром Германски — Пудлака 5 типа, OMIM#614074 Hermansky — Pudlak syndrome type 5, OMIM#614074	<i>HPS5</i>	+	+	-	+	-	-	0,2-0,4
Синдром Германски — Пудлака 6 типа, OMIM#614075 Hermansky — Pudlak syndrome type 6, OMIM#614075	<i>HPS6</i>	+	+	-	-	-	-	0,2-0,8
Синдром Германски — Пудлака 7 типа, OMIM#607145 Hermansky — Pudlak syndrome type 7, OMIM#607145	<i>DTNBP1</i>	+	+	-	-	-	-	0,1-0,4
Синдром Германски — Пудлака 8 типа, OMIM#614077 Hermansky — Pudlak syndrome type 8, OMIM#614077	<i>BLOC1S3</i>	+	+	+	-	-	-	0,1-0,16
Синдром Германски — Пудлака 9 типа, OMIM#614171 Hermansky — Pudlak syndrome type 9, OMIM#614171	<i>BLOC1S6</i>	+	+	-	-	-	+	0,1-0,15
Синдром Германски — Пудлака 10 типа, OMIM#617050 Hermansky — Pudlak syndrome type 10, OMIM#617050	<i>AP3D1</i>	+	+	-	-	+	+	0,1-0,2
Синдром Германски — Пудлака 11 типа, OMIM#607289 Hermansky — Pudlak syndrome type 11, OMIM#607289	<i>BLOC1S5</i>	+	+	-	-	-	+	0,1-0,4

**Примечание.** Альб. — альбинизм, ГД — геморрагический диатез, ФЛ — фиброз легких, ГК — гранулематозный колит, ПЦНС — поражение центральной нервной системы, ИД — иммунодефицит, ОЗ — острота зрения.

**Note.** Alb — albinism, HD — hemorrhagic diathesis, PF — pulmonary fibrosis, GC — granulomatous colitis, ANS — abnormalities of the nervous system, ID — immunodeficiency, VA — visual acuity.

Зрительные нарушения включают горизонтальный нистагм, астигматизм, гипопигментацию радужки, гипоплазию макулы и фовеа. Острота зрения варьирует от 0,3 до нормальных показателей [40]. Поражение нервной системы проявляется задержкой моторного и психоречевого развития, периферической нейропатией, атаксией, паркинсонизмом и судорогами; при обследовании выявляется снижение глубоких сухожильных рефлексов, снижение скорости нервной проводимости, на МРТ обнаруживается диффузная атрофия головного и спинного мозга, выявляются также гигантские гранулы в шванновских клетках при биопсии [41, 42]. При лабораторном исследовании крови отмечаются: гигантские включения в полиморфноядерных нейтрофилах и, в меньшей степени, в лимфоцитах; нормальное или пониженное количество естественных клеток-киллеров с аномально сниженной функцией; нейтропения и нарушение функции нейтрофилов, таких как хемотаксис и внутриклеточная бактерицидная активность; отсутствие или пониженное количество и неправильная морфология плотных гранул тромбоцитов [39].

У 65–85% пациентов с синдромом Чедиака — Хигаси в течение первого десятилетия жизни на фоне инфекционного процесса развивается фаза «акселерации» с быстро прогрессирующей массивной лимфопролиферативной реакцией, «цитокиновым штормом» и риском развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [43].

## РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ С ЧАСТИЧНЫМ АЛЬБИНИЗМОМ

Гено-фенотипические корреляции при разных типах альбинизма до сих пор не установлены: даже пациенты, заболевание у которых обусловлено одинаковыми мутациями, могут обладать различными по степени выраженности клиническими проявлениями, в том числе в пределах одной семьи. Кроме того, существуют наследственные заболевания, связанные с гипопигментацией структур глаз, кожи и волос, но не имеющие ключевых признаков альбинизма, таких как гипоплазия фовеа, гипопигментация глазного дна, неправильный перекрест зрительных нервов и нистагм, — такие синдромы входят в группу частичного, или парциального, альбинизма. К этим состояниям относятся синдром Грисцелли, синдром Ваарденбурга, синдром Титца, болезнь Аландских островов и синдром FHONDA. Кроме того, необходимо дифференцировать глазной альбинизм и группу заболеваний с X-сцепленным врожденным нистагмом.

**Синдром Грисцелли** — аутосомно-рецессивно наследуемый синдром с частичным альбинизмом: присутствует умеренная гипопигментация кожи и седые/серебристо-серые волосы без поражения глаз. Различают 3 типа заболевания в зависимости от вовлеченного гена и фенотипических особенностей: при 3 типе (ген *MLPH*, OMIM#609227) отмечается только гипопигментация кожи и волос, при

1 типе (ген *MYO5A*, OMIM#214450) присутствует неврологический дефицит со спастичностью, гемипарезом, эпилепсией и умственной отсталостью. При 2 типе (ген *RAB27A*, OMIM#607624) у пациентов также выявляются клеточный иммунодефицит и высокий риск развития гемофагоцитарного синдрома.

**Синдром Ваарденбурга** обладает генетической и фенотипической гетерогенностью, включая тип наследования — большинство типов наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью, отдельные типы наследуются и аутосомно-рецессивно. Известны все гены, ассоциированные с синдромом Ваарденбурга: 1 и 3 типа — *PAX3*, 2A типа — *MITF*, 2D типа — *SNAI2*, 2E и 4C типа — *SOX10*, 4A типа (варибельное наследование в зависимости от патогенного варианта — аутосомно-доминантный (AD) либо аутосомно-рецессивный (AR)) — *EDNRB*, 4B типа (также AD- либо AR-наследование) — *EDN3*. Основными признаками этой группы заболеваний являются нейросенсорная тугоухость, лицевые дизморфии (характерны для отдельных типов), нарушение пигментации пряди волос в лобной области (пьебалдизм), полная или частичная гетерохромия радужек, дистопия медиальной слезки век, гипопигментация радужки и глазного дна с нистагмом (описаны не при всех типах).

**Синдром альбинизма-глухоты Титца** (синдром Титца, TADS, OMIM#103500) является аллельным вариантом синдрома Ваарденбурга 2A типа, а также вызывается гетерозиготной мутацией в гене *MITF*. Основные клинические проявления — голубой цвет радужки, гипопигментация сетчатки, волос и кожи, но без признаков нистагма и трансиллюминации радужки и с сохранной остротой зрения. Отличительная особенность — двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3–4-й степени [44].

**Болезнь Аландских островов**, она же — глазной альбинизм Форсиуса — Эрикссона (AIED, OMIM#300600), связана с мутациями гена *SACNA1F*, локализованного на X-хромосоме, и является эндемичным заболеванием для этой группы островов. Впервые описана в 1964 г. Forsius и Eriksson в пределах одной семьи у мужчин в 6 поколении. К клиническим признакам относятся протановый дальтонизм, гипопигментация глазного дна, фовеальная гипоплазия, снижение остроты зрения, нистагм, миопия, астигматизм. Острота зрения варьирует от 0,1 до 1,2. У женщин-носительниц наблюдались незначительные нарушения цветовосприятия и нистагм без мозаичной гипопигментации глазного дна. Отличительной особенностью этого типа альбинизма является отсутствие макромеланосом в биоптатах кожи и аномального перекреста зрительных нервов в хиазме [45]. Патогенные варианты в гене *SACNA1F* в других популяциях описаны у пациентов с врожденной стационарной ночной слепотой (CSNB2A, OMIM#300071).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альбинизм — редкое, клинически и генетически гетерогенное состояние с множеством форм, но, несмотря на длительность и большое количество проводимых исследований, не до конца изученное. В настоящее время продолжается поиск генов, мутации в которых ответственны за глазо-кожный альбинизм или редкие синдромальные формы альбинизма: в 2020 г. описаны два новых заболевания — глазо-кожный альбинизм 8 типа и альбинизм 11 типа (синдром Германски — Пудлака).

Пациенты с альбинизмом должны наблюдаться офтальмологами и дерматологами, однако при выявлении синдромальной формы необходимо подключать к наблюдению и врачей других специальностей — пульмонологов, гематологов, неврологов и гастроэнтерологов — для решения вопроса о начале терапии и профилактике осложнений. Кроме того, необходимо выявление корреляции между генотипом, клиническими проявлениями и тяжестью течения заболевания для прогнозирования жизни пациентов, а также определение популяционной частоты заболеваний и носительства гетерозиготных мутаций в генах и выявление других типов наследования — для планирования деторождения.

## Литература/References

- Liasis A., Handley S.E., Nischal K.K. Occipital Petaloid and Albinism: A Study of Interhemispheric VEP Asymmetries in Albinism with No Nystagmus. *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6):802. DOI: 10.3390/jcm8060802.
- Käsmann-Kellner B., Schäfer T., Krick C.M. et al. Anatomische Unterschiede der Nervi optici, des Chiasmata und der Tractus optici bei normal- und hypopigmentierten Personen: eine standardisierte MRI- und fMRI-Untersuchung. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde.* 2003;220(5):334–344. DOI: 10.1055/s-2003-39427.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. Электронный ресурс: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (accessed 15.02.2021).
- Winsor C.N., Hollschau A.M., Connett J.E., Summers C.G. A cross-sectional examination of visual acuity by specific type of albinism. *J AAPOS.* 2016 Oct;20(5):419–424. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.06.006.
- Tsang S.H., Sharma T. Atlas of Inherited Retinal Diseases. Springer International Publishing; 2019.
- Nathan V., Johansson P.A., Palmer J.M. et al. Germline variants in oculocutaneous albinism genes and predisposition to familial cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Nov;32(6):854–863. DOI: 10.1111/pcmr.12804.
- Campbell P., Ellingford J.M., Parry N.R.A. et al. Clinical and genetic variability in children with partial albinism. *Sci Rep.* 2019 Nov 12;9(1):16576. DOI: 10.1038/s41598-019-51768-8.
- Grønskov K., Jespersgaard C., Bruun G.H. et al. A pathogenic haplotype, common in Europeans, causes autosomal recessive albinism and uncovers missing heritability in OCA1. *Sci Rep.* 2019;9:645. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37272-5>.
- Dolinska M.B., Kus N.J., Farney S.K. et al. Oculocutaneous albinism type 1: link between mutations, tyrosinase conformational stability, and enzymatic activity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017 Jan;30(1):41–52. DOI: 10.1111/pcmr.12546.
- Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 2;2:43. DOI: 10.1186/1750-1172-2-43.
- Monfermé S., Lasseaux E., Duncombe-Poulet C. et al. Mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the TYR gene. *Br J Ophthalmol.* 2019 Sep;103(9):1239–1247. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312729.
- King R.A., Hearing V.J., Creel D.J. et al. Albinism. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* NY: McGraw-Hill; 2001;5587–5627.
- Kenny E.E., Timpson N.J., Sikora M. et al. Melanesian blond hair is caused by an amino acid change in TYRPI. *Science.* 2012 May 4;336(6081):554. DOI: 10.1126/science.1217849.
- Rundshagen U., Zühlke C., Opitz S. et al. Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat.* 2004 Feb;23(2):106–110. DOI: 10.1002/humu.10311.
- Kausar T., Bhatti M.A., Ali M. et al. OCA5, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24. *Clin Genet.* 2013 Jul;84(1):91–93. DOI: 10.1111/cge.12019.
- Wei A.H., Zang D.J., Zhang Z. et al. Exome sequencing identifies SLC24A5 as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol.* 2013 Jul;133(7):1834–1840. DOI: 10.1038/jid.2013.49.
- Grønskov K., Dooley C.M., Østergaard E. et al. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet.* 2013 Mar 7;92(3):415–421. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.01.006.
- Pennamen P., Tingaud-Sequeira A., Gazova I. et al. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism. *Genet Med.* 2020 Oct 26. DOI: 10.1038/s41436-020-00997-8.
- Garrido G., Fernández A., Montoliu L. HPS11 and OCA8: Two new types of albinism associated with mutations in BLOC1S5 and DCT genes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Sep 24. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12929>.
- El-Chemaly S., Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med.* 2016 Sep;37(3):505–511. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
- Демина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А. et al. Синдром Германски — Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии. *Гематология и трансфузиология.* 2015;60(4):41–44. [Demina I.A., Zozulya N.I., Likhacheva E.A. et al. The Germansky — Pudlack syndrome: Differential diagnosis of a rare hereditary thrombocytopathy. *Hematology and transfusiologia (Gematologiya i transfuziologiya).* 2015;60(4):41–44 (in Russ.).]

22. Doubková M., Trizuljak J., Vrzalová Z. et al. Novel genetic variant of HPS1 gene in Hermansky-Pudlak syndrome with fulminant progression of pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med.* 2019 Oct 16;19(1):178. DOI: 10.1186/s12890-019-0941-4.
23. Sandrock K., Bartsch I., Rombach N. et al. Compound heterozygous mutations in 2 siblings with Hermansky — Pudlak syndrome type 1 (HPS1). *Klin Padiatr.* 2010 May;222(3):168–174. DOI: 10.1055/s-0030-1249628.
24. Tsilou E.T., Rubin B.I., Reed G.F. et al. Milder ocular findings in Hermansky — Pudlak syndrome type 3 compared with Hermansky — Pudlak syndrome type 1. *Ophthalmology.* 2004 Aug;111(8):1599–1603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.12.058.
25. Dell'Acqua F., Saettini F., Castelli I. et al. Hermansky-Pudlak syndrome type II and lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case description and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2476–2478.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.001.
26. Gradstein L., FitzGibbon E.J., Tsilou E.T. et al. Eye movement abnormalities in hermansky-pudlak syndrome. *J AAPOS.* 2005 Aug;9(4):369–378. DOI: 10.1016/j.jaapos.2005.02.017.
27. Anikster Y., Huizing M., White J. et al. Mutation of a new gene causes a unique form of Hermansky — Pudlak syndrome in a genetic isolate of central Puerto Rico. *Nat Genet.* 2001 Aug;28(4):376–380. DOI: 10.1038/ng576.
28. Wu W., Lin K., Yang Y. et al. A novel mutation causes Hermansky-Pudlak syndrome type 4 with pulmonary fibrosis in 2 siblings from China. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(33):e16899. DOI: 10.1097/MD.00000000000016899.
29. Ringeisen A.L., Schimmenti L.A., White J.G. et al. Hermansky — Pudlak syndrome (HPS5) in a nonagenarian. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2013;17(3):334–336. DOI: 10.1016/j.jaapos.2013.02.002.
30. Han C.G., O'Brien K.J., Coon L.M. et al. Severe bleeding with subclinical oculocutaneous albinism in a patient with a novel HPS6 missense variant. *Am J Med Genet A.* 2018 Dec;176(12):2819–2823. DOI: 10.1002/ajmg.a.40514.
31. Lowe G.C., Sánchez Guiu I., Chapman O. et al. Microsatellite markers as a rapid approach for autozygosity mapping in Hermansky — Pudlak syndrome: identification of the second HPS7 mutation in a patient presenting late in life. *Thromb Haemost.* 2013 Apr;109(4):766–768. DOI: 10.1160/TH12-11-0876.
32. Pennamen P., Tingaud-Sequeira A., Michaud V. et al. Novel variants in the BLOC1S3 gene in patients presenting a mild form of Hermansky — Pudlak Syndrome. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2020. DOI: 10.1111/pcmr.12915.
33. Cullinane A.R., Curry J.A., Golas G. et al. A BLOC-1 mutation screen reveals a novel BLOC1S3 mutation in Hermansky — Pudlak Syndrome type 8. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Sep;25(5):584–591. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2012.01029.x.
34. Badolato R., Prandini A., Caracciolo S. et al. Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky — Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome. *Blood.* 2012 Mar 29;119(13):3185–3187. DOI: 10.1182/blood-2012-01-404350.
35. Ammann S., Schulz A., Krägeloh-Mann I. et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky — Pudlak syndrome. *Blood.* 2016 Feb 25;127(8):997–1006. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671636.
36. Mohammed M., Al-Hashmi N., Al-Rashdi S. et al. Biallelic mutations in AP3D1 cause Hermansky-Pudlak syndrome type 10 associated with immunodeficiency and seizure disorder. *Eur J Med Genet.* 2019 Nov;62(11):103583. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.11.017.
37. Pennamen P., Le L., Tingaud-Sequeira A. et al. 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.
38. Weisfeld-Adams J.D., Mehta L., Rucker J.C. et al. Atypical Chédiak — Higashi syndrome with attenuated phenotype: three adult siblings homozygous for a novel LYST deletion and with neurodegenerative disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar 22;8:46. DOI: 10.1038/s41436-020-0867-5.
39. Toro C., Nicoli E.R., Malicdan M.C. et al. Chediak — Higashi Syndrome. 2009 Mar 3 [Updated 2018 Jul 5]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/> (access date: 12.02.2020).
40. Sayanagi K., Fujikado T., Onodera T., Tano Y. Chediak — Higashi syndrome with progressive visual loss. *Jpn J Ophthalmol.* 2003 May-Jun;47(3):304–306. DOI: 10.1016/s0021-5155(03)00018-2.
41. Tardieu M., Lacroix C., Neven B. et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak — Higashi syndrome. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):40–42. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0319.
42. De Azambuja A.P., do Nascimento B., Comar S.R. et al. Four cases of Chédiak — Higashi syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(4):315–316. DOI: 10.5581/1516-8484.201100084.
43. Родина Ю.А., Матвеев В.Е., Балашов Д.Н. и др. Синдром Чедиака — Хигаси. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(1):27–33. [Rodina Yu.A., Matveev V.E., Balashov D.N. et al. Chediak — Higashi syndrome (Review of literature and clinical case reports). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):27–33 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-27-33.
44. Izumi K., Kohta T., Kimura Y. et al. Tietz syndrome: unique phenotype specific to mutations of MITF nuclear localization signal. *Clin Genet.* 2008 Jul;74(1):93–95. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01010.x.
45. Mahmood U., Mjéjécacé C., Ali S.M.A. et al. A Novel Splice-Site Variant in CACNA1F Causes a Phenotype Synonymous with Åland Island Eye Disease and Incomplete Congenital Stationary Night Blindness. *Genes* 2021;12:171. <https://doi.org/10.3390/genes12020171>.

### Сведения об авторах:

*Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВДПО, врач-генетик, офтальмолог; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.*

*Рязская Светлана Андреевна — клинический ординатор; ORCID iD 0000-0002-5224-5726.*

*Халанская Ольга Владимировна — ассистент кафедры офтальмогенетики Института ВДПО; ORCID iD 0000-0003-2708-9220.*

*Журкова Наталия Вячеславовна — к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; ORCID iD 0000-0001-6614-6115.*

*Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.*

*ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова». 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.*

**Контактная информация:** *Кадышев Виталий Викторович, e-mail: vvh.kad@gmail.com.*

**Источник финансирования:** *работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 17-15-01051, и государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.*

**Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 16.02.2021.**

### About the authors:

*Vitaly V. Kadyshv — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education, geneticist, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.*

*Svetlana A. Ryazhskaya — clinical resident; ORCID iD 0000-0002-5224-5726.*

*Olga V. Khalanskaya — Assistant of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education; ORCID iD 0000-0003-2708-9220.*

*Nataliya V. Zhurkova — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID iD 0000-0001-6614-6115.*

*Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID 0000-0003-3586-3458.*

*Research Center for Medical Genetics. 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation.*

**Contact information:** *Vitaly V. Kadyshv, e-mail: vvh.kad@gmail.com.*

**Financial Disclosure:** *the study is supported by the RSF (research project No. 17-15-01051) and State Target of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*

**There is no conflict of interests.**

**Received 16.02.2021.**