

Okülokutanöz albinizm

Ali KARAMAN (*), Cengiz ÖZTÜRK (**)

ÖZET

Okülokütanöz albinizm (OKA) göz, deri ve saçın pigmentasyonunda yaygın bir azalmayla karakterize melanin biyosentezi dozluklarının herediter bir grubudur. Albinizmin bütün formlarının prevalansı dünya genelinde önemli ölçüde değişiklik gösterir ve yaklaşık 17000'de bir oranında tahmin edilmektedir. OKA'nın klinik spektrumu değişiklikler gösterir. Orta derecedeki formlarda (OKA1B, OKA2, OKA3 ve OKA4) uzun sürede bir miktar pigment birikimi görülürken, OKA1A formunda yaşam boyu melanin üretiminin komple yokluğu ile en şiddetli tipi olduğu görülür. Klinik manifestasyonları değişik derecelerde konjenital nistagmus, iris hipopigmentasyonu ve yarı saydımlık, retinal pigment epitelyumunda azalmış pigmentasyon, foveal hipoplazi, genellikle azalmış görme keskinliği (20/60'dan 20/400'e) ve kırma kusurları, renkli görmede bozulma ve göze çarpan fotofobi. Optik sinirlerin yanlış seyri azalmış stereoskopik görme ve şaşılıkla sonuçlanan karakteristik bir bulgudur. Deri ve saçın hipopigmentasyon derecesi OKA'nın tipine göre değişiklik gösterir. OKA'nın 4 tipinin hepsi otozomal resesif hastalıklar olarak kalıtsal geçişlidir. En az 4 gen hastaların farklı tiplerinde (TYR, OCA2, TYRP1 ve MATP) sorumludur. Teşhis karakteristik oküler semptomlara ilaveten deri ve saçın hipopigmentasyonunun klinik bulgularına dayanır. OKA formları arasındaki klinik karışmadan dolayı moleküler teşhis gen defektini ve OKA subtipini tesbit etmek için genelde gereklidir.

Anahtar kelimeler: Okülokütanöz albinizm, mutasyon, ayırıcı tanı

SUMMARY

Oculocutaneous Albinism

Oculocutaneous albinism (OCA) is a group of inherited disorders of melanin biosynthesis characterized by a generalized reduction in pigmentation of hair, skin and eyes. The prevalence of all forms of albinism varies considerably worldwide and has been estimated at approximately 1/17,000. The clinical spectrum of OCA ranges, with OCA1A being the most severe type with a complete lack of melanin production throughout life, while the milder forms OCA1B, OCA2, OCA3 and OCA4 show some pigment accumulation over time. Clinical manifestations include various degrees of congenital nystagmus, iris hypopigmentation and translucency, reduced pigmentation of the retinal pigment epithelium, foveal hypoplasia, reduced visual acuity usually (20/60 to 20/400) and refractive errors, color vision impairment and prominent photophobia. Misrouting of the optic nerves is a characteristic finding, resulting in strabismus and reduced stereoscopic vision. The degree of skin and hair hypopigmentation varies with the type of OCA. All four types of OCA are inherited as autosomal recessive disorders. At least four genes are responsible for the different types of the disease (TYR, OCA2, TYRP1 and MATP). Diagnosis is based on clinical findings of hypopigmentation of the skin and hair, in addition to the characteristic ocular symptoms. Due to the clinical overlap between the OCA forms, molecular diagnosis is necessary to establish the gene defect and OCA subtype.

Key words: Oculocutaneous albinism, mutation, differential diagnosis

Epidemiyoloji

Albinizm bütün etnik toplumları etkileyebildiği bilinmektedir. Yaklaşık insanların 17000'de birinde albinizm tiplerinden biri mevcuttur ⁽¹⁾. Toplumun yaklaşık 70'de birinin OKA için bir gen taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Albinizmin değişik formlarının prevalansının dünya genelinde önemli derecede değişiklik göstermesi farklı genlerdeki farklı mutasyonların oluşmasıyla kısmen izah edilir ⁽²⁾.

OKA2 dünya genelinde en yaygın tipidir ⁽³⁾.

OKA1 çoğu toplumlarda yaklaşık 40.000'de birlik bir prevalansa sahiptir ⁽⁴⁾, fakat Afrikalılar ve Amerikalılar arasında prevalansı çok sık değildir. OKA1'in aksine OKA2 Afrikalı siyah OKA hastalarında albinizmin en az görülen tipidir. OKA2'nin genel prevalansı Amerika'da 36000'de bir olduğu tahmin edilir, fakat Afrika kökenli Amerikalılar arasında yaklaşık 10.000'de birdir. Afrika'nın gü-

Gönderilme tarihi: 18.10.2008

Kabul tarihi: 03.11.2008

Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Ünitesi, Uz. Dr.*; Anatomi Uz. Dr.**

ney bölgelerinin bazı kesimlerinde populasyonun 3900'da birini etkiler (5). OKA3 (Rufous okülökutanöz albinizm) Afrikalı bireylerin 8.500'de birini etkilediği rapor edilmiştir. Buna karşın OKA3 Kafkas ve Asya toplumlarında çok nadirdir (6).

Son zamanlarda, yeni bir gendeki mutasyonun albinizmin OKA4 tipinin sebebi olduğu gösterilmiştir (7) ve albinizmlili Alman hastaların yaklaşık % 5-8'inde hastalığı açıkladığı belirtilmiştir (8), fakat Japon hastalarda % 18 oranında hastalığa sebep olduğu rapor edilmiştir (9).

Klinik

OKA ve oküler albinizm (OA)'in bütün tipleri değişik derecelerde konjenital nistagmus, iris saydamlığına yol açan iris hipopigmentasyonu, retinal epitelin hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi, kırma kusurları ve 20/60'dan 20/400 aralığında genellikle azalmış görme keskinliği ve bazen renkli görmede bozulma vardır (1,10). Fotofobi belirgin olabilir. Karakteristik bir bulgu optik sinirlerin seyrinin bozulması (optik kiazmada fibrillerin aşırı çaprazlaşması), ki bu durum şaşılık ve stereoskopik görmede azalma ile sonuçlanabilir (11). Liflerin anormal çaprazlaşması tek gözü uyarılmış görme potansiyeliyle tespit edilebilir (12) ve yanlış yönelinin yokluğu albinizmin tanısını ekarte ettirir. Deri ve saç hipopigmentasyonunun derecesi albinizmin tiplerine göre değişir fakat genelde azalmıştır (10).

OKA1A'da saç, kirpikler, kaşlar ve deri beyazdır,

irisler açık renklidir (pembe renkli) ve daima tam saydamdırlar. Pigment gelişmez ve amelanotik nevuslar mevcut olabilir. Semptomlar farklı yaşlarda ve ırklarda değişiklik göstermez. Görme keskinliği 1/10 veya daha azdır ve fotofobi şiddetlidir.

OKA1B'de deri ve saçta zamanla (1-3 yılda) biraz pigment gelişebilir ve mavi irisler yeşilden kahverengiye kadar değişiklik gösterebilir. Görsel keskinlik 2/10'dur. Bu fenotip daha önceleri sarı albinizm olarak bilinirdi.

OKA2'de kutanöz pigment miktarı değişebilir ve yenidoğan hemen daima pigmentli kıla sahiptir. Nevus ve çiller yaygındır. İris rengi değişiklik gösterir ve OKA1A'da görülen pembe gözler genellikle mevcut değildir. Görme keskinliği genellikle OKA1'den daha iyidir ve 3/10'a erişebilir. Afrikalılarda, kahve rengi OKA'de hafif kahverengi kıllar ve deri ve gri irisler vardır. Görme aktivitesi 3/10'a erişebilir.

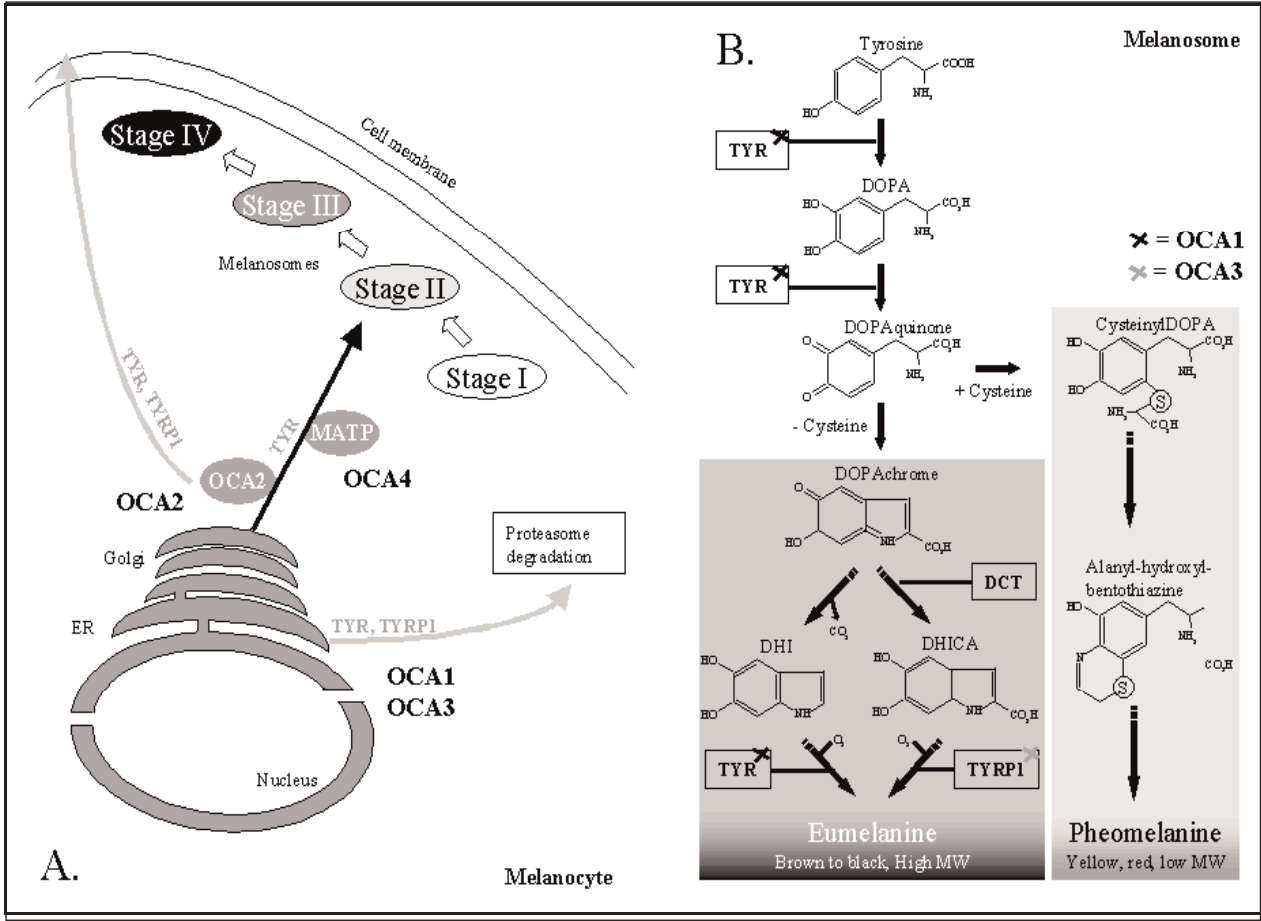
OKA3 (Rufous albinizm), kırmızı saç ve kırmızımsı kahverengi cilde (ksantizm) sahip olup, Afrikalılarda kırmızı OKA'nin nedenidir. Görsel anomaliler her zaman tespit edilemez. OKA4, klinik bulgularla OKA2'den ayırtedilemeyebilir.

Etiyoloji

OKA melanositlerde melanin biyosentezinin konjenital heterojen bozuklukları ile karakterize hastalıklarının bir grubudur. Asgari 4 gen OKA

Tablo 1. Okülökutanöz albinizmin dört tipi.

Gen	Gen ürünü	Lokalizasyonu	Hastalık tipi	Prevalansı
TYR	Tyrosinase	11q14.3	OKA I	1:40,000
			OKAIA	
			OKAIB (Sarı albinizm)	
				1:36,000 (Avrupalılarda)
OCA2	OCA2 proteini	15q11.2-q12	OKA2 (Kahverengi OKA)	1:3,900-10,000 (Afrikalılarda)
TYRP 1	Tirosinase-related protein I (TYP I)	9p23	OKA3	1:8,500 (Afrikalılarda)
MATP	Membrane-associated transporter-protein (MATP)	5p13.3	OKA4	1:85,000 (Japonlarda)



Şekil 1. TYR ve TYRPI prosesi ve melanosit ve melanozom içindeki melanin biyosentez yolu. A. Melanosit içindeki melanozom biyogenezisinin ve melanozom gelişiminde golgi vasıtasıyla endoplazmik retikulumdan TYR ve TYRPI trafiği. Melanozomlarda endoplazmik retikulum (ER) içindeki TYR ve TYRPI sentezinde kısalma yada transport yerlerindeki OCA (OCA1-OCA4) dan sorumlu dört gendeki mutasyon yerleri gösterilmiştir. B. Melanozom içindeki melanin (eumelanin/ pheomelanin) biyosentez yolu gösterilmiştir. DHI:5,6-Dihydroxyindole, DHICA: 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic acid, TYR:tyrosinase, TYRPI: Tyrosinase-related protein I (DhICA oxidase), DCT: Dopachrome tautomerase.

(OCA1-4)'in farklı tiplerinden sorumludur (Tablo 1). Hastaların çoğu heterozigot yapıya sahiptir. OCA1 kromozom 11q 14.3 üzerinde tyrosinase geni (TYR)'ndeki mutasyonlarla oluşur (13). Gen yaklaşık 65 kb'lık genomik DNA'nın 5 ekzon snapsından oluşur ve 529 amino asitli bir protein kodlar (14). TYR (EC1. 14.18.1) melanin biyosentez yolunda ilk iki adımı katalizleyen bakır ihtiva eden bir enzimdir. Tirosini L-dihydroxy-phenylalanine (DOPA) ve ardışık olarak DOPAquinone çevirir (15).

Bazı enzim aktivitelerine bir miktar mücade eden mutasyonlar uzun sürede melanin pigmentinin bir miktar birikimine izin vererek OCA1B ile sonuçla-

nır. TYR'de yaklaşık 200 mutasyon bilinir (16). Çalışmalarda gösterilmiştir ki fare TYR genindeki mutasyonlar ardışık olarak erken hasar ile endoplazmik retikulumda biriken TYR proteinine sebep olur (Şekil 1) (17).

OCA2 genindeki mutasyonlar OCA2 fenotipine sebep olur (18). Genler 24 ekzondan (23 kodon) oluşur, 15q11.2-q12 bölgesinde genomik DNA'nın yaklaşık 345 kb bölgesinde yer alır ve 838 aminoasitli bir proteini kodlar (19). OCA2 proteini varsayılan 12 transmembran domainli bir 110 kDa integral melanozomal proteindir (18,20). OCA2 proteini melanozomların normal biyogenezisi için önemlidir (21,22), ve TYR ve TYRPI gibi melanozomal proteinlerin

transportu ve normal oluşumu için önemlidir (23-26). İnsan genleri mutasyonu veri bankasında (HGMD) OKA2 genindeki 72 mutasyon listelenmiştir.

OKA3 tyrosinase ile ilgili protein 1 (TYRP1 geni, 9p23 kromozom bölgesine lokalizedir) genindeki mutasyonlar tarafından oluşturulur (27). TYRP1 yaklaşık 17kb'lik genomic DNA'da yer alır ve 536 aminoasitli bir proteini kodlayan 8 ekzondan oluşur (28). TYRP1 melanin içindeki 5,6-dihidroxyindole-2-carboxylic asid (DHICA) monomerlerinin oksidasyonunu katalizleyen melanin biyosentezi yolundaki bir enzimdir. Fare melanositlerindeki araştırmalar gösterdiği TYRP1 fonksiyonu TYR'yi stabilize etmektedir ve TYRP1'deki mutasyonlar gecikmiş maturasyona ve Tyr'nin erken tahribine sebep olur (Şekil 1) (17). Son zamanlara kadar, OKA3 sadece Afrika soylu bireylerde bilinirdi. Buna karşın şimdi TYRP1'deki mutasyonlar hem Pakistan'daki geniş bir ailede hemde Kafkas'lı bir hastada ortaya konmuştur (6). Membranla ilişkili transporter protein genlerindeki mutasyonlar (MATP, SLC45A2, olarak bilinen) OKA4'e sebep olur. 7 MATP geni, 5p13.3 kromozomal pozisyonunda haritalanmış yaklaşık 40kb'lik genomik DNA daki 7 ekzondan oluşur. 530 aminoasitli MATP proteini 12 varsayılan transmembran domain içerir ve bitki sukroz transporterlerine yapısal benzerlik gösterir (30,31). MATP'nin fonksiyonu hala bilinmemektedir fakat Medaka balığındaki araştırmalar, MATP proteini melanozomlardaki bir membran proteini olarak pigmentasyonda önemli bir rol oynadığını gösterdi (30). MATP 'deki mutasyonlar ilk kez bir Türk OKA hastasında (7). bulundu ve bundan sonra Alman, Japon ve Koreli OKA hastalarında gösterildi (8,9,32,33).

Tanı Metodları

OKA'in tanısı gözle ilgili karakteristik semptomlara ilaveten deri ve saçın hipopigmentasyonunun klinik bulgularına dayanır. Buna karşın OKA subtipleri arasındaki klinik karışıklıktan dolayı moleküler testler ile gen defektlerini göstermek, OKA subtipini belirlemek için gereklidir. Moleküler ge-

netik testler genlerin mutasyon analizi temelinde, stranded conformational polymorphism (SSCP) veya denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) gibi standart tarama metodları ile DNA dizi analizine dayanır.

Prenatal tanı

OKA'in 4 tipinin hepsi OR genetik geçiş gösterir. Böylece, etkilenmiş bir çocuğun ebeveynleri zorunlu taşıyıcıdır, bir diğer çocuk için tekrarlama riski % 25'tir. Etkilenmiş bir bireyin çocukları zorunlu taşıyıcıdır. Taşıyıcılar asemptomatiktir. Çoğu vakada, albinizmin daha önceki aile hikayesi yoktur. Mutasyona sebep olan hastalık ailede görüldüğünde taşıyıcı tespiti ve prenatal tanı mümkündür. Test gebeliğin 10-12. haftalarında koriyotik villus örneğinden (CVS) elde edilen DNA dan veya kültüre edilmiş amniyositlerden elde edilen DNA dan yapılabilir. Moleküler genetik analiz yapılarak preimplantasyon genetik tanı (PGT) prensip olarak mümkün olabilir, fakat bu henüz gerçekleştirilememiştir. Daha önceleri fetusun deri biyopsisinde prenatal tanı gerçekleştirilmiştir (34,35).

Destek tedavisi

Azalmış görme keskinliği, gözlükler (muhtemelen bifokal) ile sıklıkla düzeltilebilir. Fotofobi, koyu gözlükler veya fotokromatik lensler hafifletilebilir. Nistagmus, kontakt lensler ile ya da göz kaslarına cerrahi müdahaleyle düzeltilebilir. Çocuklara okulda özel bir dikkat gösterilmelidir; zıt renkli koyu yazılmış materyaller ve kitaplar, büyütme makineleri, optik aletler, televizyon ve bilgisayarlar kullanılmalıdır. OKA'nın şiddetli formlarına sahip insanların çoğu kolaylıkla güneş yanığı olabilirler. Bu kişilere koruyucu güneş kremleri tavsiye edilir. Ultraviyole ışınları ince tişörtlere penetre olabilir (özellikle nemli olduğunda). Son zamanlarda ıslak olsa bile güneşe karşı koruyucu tişörtler geliştirilmiştir. Deri kanseri insidansı OKA'lı hastalarda artış gösterir (3). Cilt kanserinin erken teşhisi için düzenli cilt kontrolleri önerilir. OKA'lı hastalarda yaşam süresi sınırlı değildir ve tıbbi problemler genel

populasyondakilerle karşılaştırıldığında genellikle artmamıştır. Gelişim ve entellektüel düzeyleri normaldir. OKA'lı şahıslar normal fertilité gösterirler.

Ayrırcı Tanı

OKA'in aksine, oküler albinizm (OA) de hipopigmentasyon gözlerde mavi-kahve rengi irisle sınırlıdır. Nistagmus, strabismus, foveal hipoplazi, optik liflerde anormal crossing ve azalmış görme keskinliği OA'da hafiftir (36). OA1 geni X kromozomu üzerinde lokalizedir (37). Albinizm, Hermansky-Pudlak sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve Waardenburg sendromu type II (WS2) gibi daha büyük bir sendrom grubunun parçasıdır. WS2 hariç, hepsi otozomal resesif kalıtsal geçiş gösterir ve klinik ve biyokimyasal kriterler temelinde ayırtelebirlirler. Ayrıca 15q11 deki bir delesyonla karakterize Angelman sendromu ve Prader Willi sendromunun da hipopigmentasyonla birlikteliği vardır (38).

Hermansky-Pudlak sendromu: Hipopigmentasyonla ve vücudun her yerindeki dokularda ceroid denen bir materyal birikimiyle karakterizedir (39). Ayrıca, hastalar nötropenili şiddetli immunolojik yetmezlik ve killer hücrelerinin olmayışı ile bir tablo sergiler (40). Porto Rico hariç HPS çok nadirdir (41). HPS'de en önemli medikal problemler, interstisiyel akciğer fibrozisi, granülomatöz kolitis ve trombosit granüllerin yetmezliğinden dolayı orta derecede kanama problemleriyle ilişkilidir (42).

Chediak-Higashi Sendromu: Bakteriel enfeksiyonlara artmış duyarlılık, hipopigmentasyon, uzamış kanama zamanı, kolay zedelenme ve periferik nöropatiyi içeren nadir bir durumdur. Deri,saç ve göz pigmenti azalmıştır veya seyrelmiştir (43,44).

Griscelli sendromu: immün veya nörolojik defisit, saç ve derinin hipopigmentasyonu ve saçın şaftında büyük pigment kümesinin mevcudiyetiyle ilgili nadir bir hastalıktır (45).

Sensory deafness sendromu (Duyusal tip sağır-lık) ve parsial albinizm: Albinizm-sağırılık sendromu veya Waardenburg sendromu olarak adlandırılır (46).

Prader-Willi ve Angelman Sendromu: OKA2 ve hipopigmentasyon ile Prader-Wille sendromu ve Angelman sendromu arasında bir ilişki vardır. Prader-Willi sendromu, neonatal hipotoni, hiperfaji ve obezite, hipogonadizm, küçük el ve ayaklar ve mental gerilik ile karakterize bir gelişim sendromudur. Çoğu Prader-Willi sendromlu kişi hipopigmentasyonlu olmasına karşın çoğunda albinizmin oküler etkileri bulunmaz ama azda olsa birkaç kişinin hem Prader-Willi hemde OKA'dan etkilendiği görülmüştür.

Angelman sendromu: Gelişme gecikmesi ve şiddetli zihinsel gecikme, mikrosefali, hipotoni, ataksik hareketler ve uygunsuz gülmeyi içeren bir karmaşık gelişim gecikmesidir. Angelman sendromunda açık renkli deri ve saç ile karakterizedir. Kromozom 15 üzerinde Prader-Willi ve Angelman sendromu bölgesinde OKA2 (P geni) geninin bulunması nedeniyle, Angelman sendromlu kişilerde OKA2'nin olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, OKA'in teşhisi, karakteristik oküler semptomlara ilaveten deri ve saçın hipopigmentasyonu gibi klinik bulgulara dayanır. Ancak OKA formları arasındaki klinik karışmadan dolayı moleküler teşhis, gen defektini ve dolayısıyla OKA'in subtipini tesbit etmek için genelde gerekli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Witkop CJ: Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Ala J Med Sci* 1979;16:327-330.
2. Oetting WS, King RA: Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat* 1999;13:99-115.
3. Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, et al: Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet* 1994;3:2047-2051.
4. King RA, Hearing VJ, Creel DJ, Oetting WS: Albinism.

In The Metabolic and Molecular bases of inherited Disease Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. New York, McGraw-Hill, Inc. 1995, pp. 4353-4392.

5. **Kromberg JG, Jenkins T:** Prevalence of albinism in the South African negro. *S Afr Med J* 1982;61:383-386.
6. **Rooryck C, Roudaut C, Robine E, Musebeck J, Arveiler B:** Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Research* 2006;19:239-242.
7. **Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, Brilliant MH:** Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001;69:981-988.
8. **Rundshagen U, Zuhlke C, Opitz S, Schwinger E, Kasemann-Kellner B:** Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat* 2004;23:106-110.
9. **Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, et al:** Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet* 2004;74:466-471.
10. **King RA, Summers CG:** Albinism. *Dermatol Clin* 1988;6:217-228.
11. **Creel D, O'Donnell FE Jr., Witkop CJ Jr.:** Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science* 1978;201:931-933.
12. **Bouzas EA, Caruso RC, Drews-Bankiewicz MA, Kaiser-Kupfer MI:** Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology* 1994;101:309-314.
13. **Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S:** Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:990-996.
14. **Kwon BS, Haq AK, Pomerantz SH, Halaban R:** Isolation and sequence of a cDNA clone for human tyrosinase that maps at the mouse c-albino locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7473-7477.
15. **Cooksey CJ, Garratt PJ, Land EJ, Pavel S, Ramsden CA, Riley PA, Smit NP:** Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tyrosinase. *J Biol Chem* 1997;272:26226-26235.
16. **Halaban R, Cheng E, Hebert DN:** Coexpression of wild-type tyrosinase enhances maturation of temperature-sensitive tyrosinase mutants. *J Invest Dermatol* 2002;119(2):481-488.
17. **Toyofuku K, Wada I, Valencia JC, Kushimoto T, Ferrans VJ, Hearing VJ:** Oculocutaneous albinism types I and 3 are ER retention diseases: mutation of tyrosinase or Tyrp1 can affect the processing of both mutant and wild-type proteins. *FASEB J* 2001;15:2149-2161.
18. **Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al:** A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993;361:72-76.
19. **Lee ST, Nicholls RD, Jong MT, Fukai K, Spritz RA:** Organization and sequence of the human P gene and identification of a new family of transport proteins. *Genomics* 1995;26:354-363.
20. **Rosemblat S, Durham-Pierre D, Gardner JM, Nakatsu Y, Brilliant MH, Orlow SJ:** Identification of a melanosomal membrane protein encoded by the pink-eyed dilution (type II oculocutaneous albinism) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:12071-12075.
21. **Orlow SJ, Brilliant MH:** The pink-eyed dilution locus controls the biogenesis of melanosomes and levels of melanosomal proteins in the eye. *Exp Eye Res* 1999;68:147-154.
22. **Rosemblat S, Sviderskaya EV, Easty DJ, Wilson A, Kwon BS, Bennett DC, Orlow SJ:** Melanosomal defects in melanocytes from mice lacking expression of the pink-eyed dilution gene: correction by culture in the presence of excess tyrosine. *Exp Cell Res* 1998;239:344-352.
23. **Puri N, Gardner JM, Brilliant MH:** Aberrant pH of melanosomes in pink-eyed dilution (p) mutant melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:607-613.
24. **Manga P, Boissy RE, Pifko-Hirst S, Zhou BK, Orlow SJ:** Mislocalization of melanosomal proteins in melanocytes from mice with oculocutaneous albinism type 2. *Exp Eye Res* 2001;72:695-710.
25. **Toyofuku K, Valencia JC, Kushimoto T, Costin GE, Virador VM, Vieira WD, et al:** The etiology of oculocutaneous albinism (OCA) type II: the pink protein modulates the processing and transport of tyrosinase. *Pigment Cell Res* 2002;15:217-224.
26. **Chen K, Manga P, Orlow SJ:** Pink-eyed dilution protein controls the processing of tyrosinase. *Mol Biol Cell* 2002;13:1953-1964.
27. **Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, et al:** Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet* 1996;58:1145-1156.
28. **Box NF, Wyeth JR, Mayne CJ, O'Gorman LE, Martin NG, Sturm RA:** Complete sequence and polymorphism study of the human TYRP1 gene encoding tyrosinase-related protein 1. *Mamm Genome* 1998;9:50-53.
29. **Forshaw T, Khaliq S, Tee L, Smith U, Johnson CA, Mehdi SQ, Maher ER:** Identification of novel TYR and TYRP1 mutations in oculocutaneous albinism. *Clin Genet* 2005;68:182-184.
30. **Fukamachi S, Shimada A, Shima A:** Mutations in the gene encoding B, a novel transporter protein, reduce melanin content in medaka. *Nat Genet* 2001;28:381-385.
31. **Harada M, Li YF, El Gamil M, Rosenberg SA, Robbins PF:** Use of an in vitro immunoselected tumor line to identify shared melanoma antigens recognized by HLA-A*0201-restricted T cells. *Cancer Res* 2001;61:1089-1094.
32. **Inagaki K, Suzuki T, Ito S, Suzuki N, Adachi K, Okuyama T, et al:** Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes. *Pigment Cell Res* 2006;19:451-453.
33. **Suzuki T, Inagaki K, Fukai K, Obana A, Lee ST, Tomita Y:** A Korean case of oculocutaneous albinism type IV caused by a D157N mutation in the MATP gene. *Br J Dermatol* 2005;152:174-175.
34. **Chaki M, Mukhopadhyay A, Ray K:** Determination of variants in the 3'-region of the tyrosinase gene requires locus specific amplification. *Hum Mutat* 2005;26:53-58.
35. **Rosenmann E, Rosenmann A, Ne'eman Z, Lewin A, Bejarano-Achache I, Blumenfeld A:** Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism type I: review and personal experience. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:404-414.
36. **O'Donnell FE Jr., Hambrick GW Jr., Green WR, Iliff WJ, Stone DL:** Xlinked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1883-1892.

- 37. Bassi MT, Schiaffino MV, Renieri A, De Nigris F, Galli L, Bruttini M, et al:** Cloning of the gene for ocular albinism type 1 from the distal short arm of the X chromosome. *Nat Genet* 1995;10:13-19.
- 38. Lee ST, Nicholls RD, Bunday S, Laxova R, Musarella M, Spritz RA:** Mutations of the P gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader-Willi syndrome plus albinism. *N Engl J Med* 1994;330:529-534.
- 39. 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;14:162-169.
- 40. DePinho RA, Kaplan KL:** The Hermansky-Pudlak syndrome. Report of three cases and review of pathophysiology and management considerations. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:192-202.
- 41. Witkop CJ, Nunez BM, Rao GH, Gaudier F, Summers CG, Shanahan F, Harmon KR, Townsend D, Sedano HO, King RA:** Albinism and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R* 1990;82:333-339.
- 42. Dimson O, Drolet BA, Esterly NB:** Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Dermatol* 1999;16:475-477.
- 43. Chediak MM:** [New leukocyte anomaly of constitutional and familial character.]. *Rev Hematol* 1952;7:362-367.
- 44. Fukai K, Ishii M, Kadoya A, Chanoki M, Hamada T:** Chediak-Higashi syndrome: report of a case and review of the Japanese literature. *J Dermatol* 1993;20:231-237.
- 45. Mancini AJ, Chan LS, Paller AS:** Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:295-300.
- 46. Waardenburg PJ:** A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 1951;3:195-253.