



CARTAS AL EDITOR

Albinismo oculocutáneo 1B asociado a una nueva mutación en el gen *TYR*

Oculocutaneous albinism 1B associated with a new mutation in the *TYR* gene

Sr. Editor:

El albinismo oculocutáneo (OCA) comprende un grupo de trastornos de herencia recesiva producidos por la incapacidad de los melanocitos para sintetizar cantidades normales de melanina en piel, cabello y ojos. Los pacientes presentan hipopigmentación más o menos marcada en piel y pelo y alteraciones oculares (fotofobia, menor pigmentación del iris y la retina, afectación de la agudeza visual por hipoplasia foveal, decusación anómala de los nervios ópticos con reducción de la visión estereoscópica, nistagmo)¹.

Se han descrito 16 genes asociados a albinismo, la mayoría sindrómicos, y solo 4 asociados a OCA no sindrómico: OCA1 (OMIM 203100) es el tipo más frecuente en nuestra población (1/20.000 personas, supone el 85% casos); su defecto genético se localiza en el gen *TYR* (11q14-q21), habiéndose identificado más de 270 mutaciones^{2,3}. OCA2 (P), menos grave y más frecuente en afroamericanos; OCA3 (*TYRP*), identificado en poblaciones sudafricanas; y OCA4 (*MATP*), frecuente en Turquía y Japón. Otras entidades a tener en cuenta son OA1 ligado al X, nistagmo congénito dominante y el síndrome de Hermansky-Pudlak.

Presentamos una paciente hija única de padres no consanguíneos. Fruto de gestación espontánea, antecedentes familiares sin interés, parto instrumentalizado a las 41 semanas por aguas meconiales. Apgar 3/3/7, precisando reanimación avanzada. Peso 2.750 g (P < 10) y perímetro craneal 34 cm (P10). Ingresa en la Unidad Neonatal por depresión perinatal grave, precisa conexión a ventilación mecánica con mejoría progresiva, extubándose sin problema 3 h después. En la exploración destaca hipotonía moderada, pelo, cejas y pestañas blanco-plateados, iris azul y piel clara. La pigmentación inusual junto con el color oscuro en ojos y piel de los padres alertó sobre un albinismo. En la exploración oftalmológica al tercer día de vida presenta hipopigmentación moderada de coroides, con disco y retina normal.

A los 3 meses se observa ligera atrofia del epitelio pigmentario de la retina y nervios ópticos pequeños, sin nistagmo ni fotofobia. Al año de edad (fig. 1) su piel es

rosada, el cabello varió a un color blanco-amarillo, cejas y pestañas continúan siendo de color blanco plateado, iris azul, no presenta nistagmus y los estudios de fondo de ojo y de refracción son normales. Se le aconsejó protección de la luz solar mediante ropa adecuada (sombrero de ala, mangas largas, pantalones), filtros solares con alto factor de protección (FPS 40 a 45+) y cristales tintados en el coche.

La secuenciación del gen *TYR* mostró una nueva mutación N371P, p.Asn371Asp (c.1111A>G, en el exón 3), de origen materno, y una ya conocida, R402Q, p.Arg402Gln (c.1205G>A, en exón 4), de origen paterno (fig. 2).

Las formas principales de OCA son debidas a mutaciones en los genes que codifican las proteínas implicadas en la formación de melanina, que se forma en una vía metabólica que comienza con la conversión de tirosina en dopaquinona por la tirosinasa, la enzima más importante en la vía, codificada por el gen *TYR*, el más comúnmente afectado⁴. Este gen tiene 5 exones, siendo el primero mucho mayor. La localización de mutaciones varía mucho según las poblaciones y frecuentemente afectan al exón 1; así, en caucásicos se suelen agrupar en los exones 1 y 4, mientras que en chinos ocurre más en los 1 y 2^{5,6}. El tipo de mutaciones más frecuente es el missense⁴.

Nuestra paciente es heterocigoto compuesto para 2 mutaciones missense diferentes, una de ellas no descrita hasta la fecha (N371P), aunque sí en la misma posición de aminoácido^{3,7}, y otra (R402Q) cuyo cambio polimorfo ya ha sido descrito^{2,8} y probablemente sea responsable de la intensidad moderada de su hipocoloración. Sorprendentemente, la mayoría de las personas con OCA1 presentan 2 mutaciones patogénicas diferentes, de origen materno y paterno respectivamente, y es menos frecuente la presencia de heterocigosidad compuesta (una mutación patogénica y un polimorfismo)⁹.

Dependiendo de la intensidad del albinismo, se distinguen 2 subtipos de OCA1: OCA1A (50%), con ausencia de melanina toda la vida y el mismo fenotipo en todos los grupos étnicos; y OCA1B (50%), cuyo fenotipo está influido por la raza y los patrones familiares¹⁰, presentando un grado variable de pigmentación. Las alteraciones cutáneas y oculares del caso descrito corresponden a un OCA moderado (es decir, OCA1B, OCA2, OCA3, OCA4). Al confirmarse OCA1, la clínica nos ha permitido catalogarlo en el subtipo 1B, puesto que no podemos cuantificar si hay actividad enzimática residual o no de forma fiable.

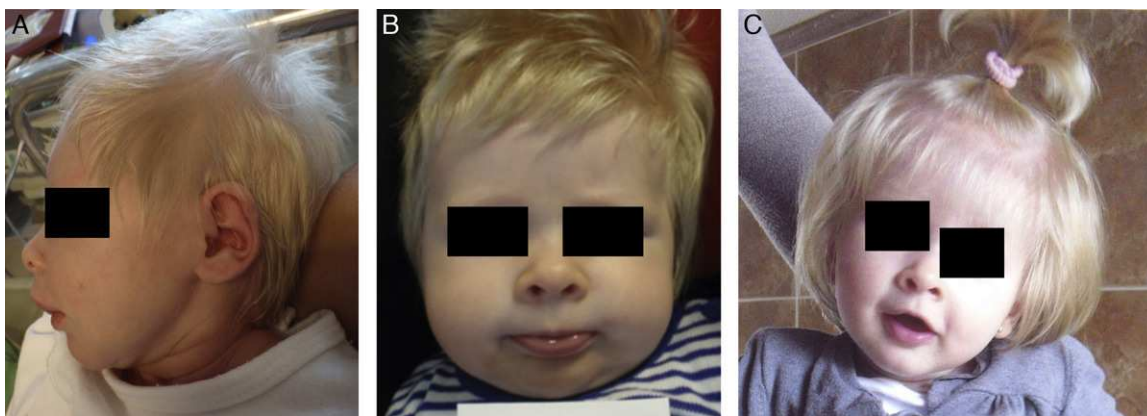


Figura 1 Fenotipo de la niña a diferentes edades. A) 10 días. B) 6 meses. C) Un año.

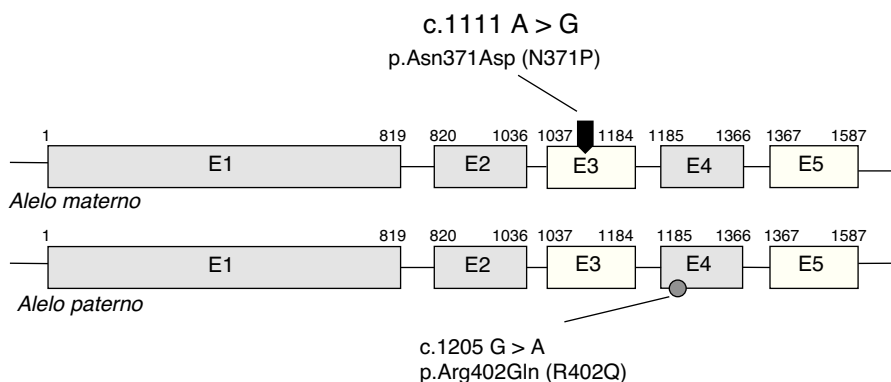


Figura 2 Representación esquemática del gen *TYR* (11q14-q21) y la localización de la nueva mutación c.1111 A>G (p.Asn371Asp, N371P) en el exón 3 de origen materno.

Debido a la superposición entre las formas clínicas de OCA, el diagnóstico molecular es decisivo para confirmarlo y clasificarlo, y por tanto para establecer el pronóstico, prevención y asesoramiento genético.

Bibliografía

- Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:43.
- Hutton SM, Spritz RA. Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-Hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2442-50.
- King RA, Pietsch J, Fryer JP, Savage S, Brot MJ, Russell-Eggitt I, et al. Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism 1 (OCA1): definition of the phenotype. *Hum Genet.* 2003;113:502-13.
- King RA, Mentink MM, Oetting WS. Non-random distribution of missense mutations within the human tyrosinase gene in type I (tyrosinase-related) oculocutaneous albinism. *Mol Biol Med.* 1991;8:19-29.
- Tripathi RK, Strunk KM, Giebel LB, Weleber RG, Spritz RA. Tyrosinase gene mutations in type I (tyrosinase-deficient) oculocutaneous albinism define two clusters of missense substitutions. *Am J Med Genet.* 1992;43:865-71.
- Wei A, Wang Y, Long Y, Wang Y, Guo X, Zhou Z, et al. A comprehensive analysis reveals mutational spectra and common alleles in Chinese patients with oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol.* 2010;130:716-24.
- Passmore LA, Kaesmann-Kellner B, Weber BH. Novel and recurrent mutations in the tyrosinase gene and the P gene in the German albino population. *Hum Genet.* 1999;105:200-10.
- Opitz S, Kasmann-Kellner B, Kaufmann M, Schwinger E, Zuhlke C. Detection of 53 novel DNA variations within the tyrosinase gene and accumulation of mutations in 17 patients with albinism. *Hum Mutat.* 2004;23:630-1.
- Chiang PW, Drautz JM, Tsai AC, Spector E, Clericuzio CL. A new hypothesis of OCA1B. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2968-70.
- King RA, Summers CG. Albinism: ocular and oculocutaneous albinism and Hermansky-Pudlak Syndrome. En: Cassidy SB, Allanson JE, editores. *Management of Genetic Syndromes.* 3rd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 53-68.

P. Vidal-Ríos^a, M.J. Fernández-Seara^b, E. Cortés^a, L. Hurtado^b y M.L. Couce^{b,*}

^a Servicio de Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es (M.L. Couce).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.09.006>