

Albinismo: no te quedes en blanco



I. Pérez Heras¹, M. D. Márquez Moreno², M. V. García García Calvo²

¹MIR-Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. España.

²Pediatra. CS de Buenavista. Toledo. España.

PUNTOS CLAVE

- El albinismo es una genodermatosis que engloba un grupo de entidades que presentan déficits en la síntesis de melanina por alteración de sus rutas metabólicas.
- Se reconocen dos grandes grupos: albinismo oculocutáneo (autosómico recesivo) y albinismo ocular (recesivo ligado al cromosoma X), con diferente afectación y pronóstico.
- El diagnóstico es eminentemente clínico, por su fenotipo característico: pelo y piel blancos, iris azul/gris.
- El diagnóstico definitivo y la diferenciación de los subtipos se basan en técnicas moleculares.
- Supone un gran impacto en la calidad de vida de quien lo padece, sin disminuir la esperanza de vida.
- El pediatra de Atención Primaria es el profesional más adecuado para detectar precozmente las complicaciones de esta entidad y dar pautas de actuación a los padres.
- El tratamiento debe estar enfocado esencialmente en la prevención y corrección de las complicaciones, dado que aún no se dispone de un tratamiento eficaz.

CASO CLÍNICO

Neonata de 15 días de vida que acude para la revisión del Programa de Salud Infantil. En la exploración se observa cabello, cejas y pestañas blancas (Figura 1). Destaca el iris de tonalidad gris claro. Antecedentes familiares: es la menor de tres hermanos, el mayor un varón sano. Su hermana de 2 años presenta cabello, cejas, pestañas y piel blancas, y está diagnosticada de albinismo oculocutáneo pendiente de estudio genético molecular para conocer el subtipo.

La paciente fue derivada a los 3 meses de edad a la consulta de Oftalmología por no fijar la mirada y presentar nistagmo. En

el examen oftalmológico se detectó un iris azul pálido que dejaba traslucir la trama vascular, un nistagmo horizontal rotatorio, un déficit importante de agudeza visual (+6/+6,50), un fondo de ojo con la retina hipopigmentada y transparencia de los vasos coroideos, una papila pequeña y pálida y pérdida del reflejo foveolar.

También se realizaron potenciales auditivos, que fueron normales. Actualmente acude a un centro para la estimulación visual y psicomotriz.

EL PROBLEMA EN NUESTRO MEDIO

El albinismo está considerado una enfermedad rara. La prevalencia global estimada es de 1:17 000, sin diferencias entre razas ni sexo¹. Lo más frecuente es que siga una herencia autosómica recesiva, por lo que es importante identificar a los niños con esta patología y ofrecer a los padres consejo genético. No

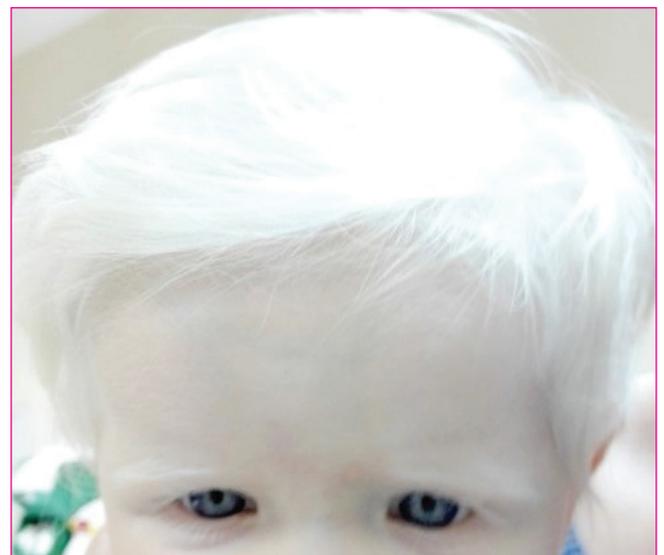


Figura 1. Nuestra paciente a los 9 meses de vida

reduce la esperanza de vida respecto a la población general, pero asocia una alta morbilidad y disminuye de la calidad de vida¹.

BIOSÍNTESIS DE MELANINA

Los melanocitos contienen unos gránulos ovalados cargados con la enzima tirosinasa que reciben el nombre de melanosomas. La tirosinasa participa en la transformación de tirosina en melanina en el seno de estas vesículas. Los melanosomas migran hacia el extremo de las prolongaciones celulares y acumulan grandes cantidades de este pigmento por medio de un proceso estimulado por la radiación UV.

La síntesis de melanina² (Figura 2) se inicia con la tirosina, y finaliza en dos tipos de melanina:

- Pheomelanina: pigmento amarillo/rojo.
- Eumelanina: pigmento marrón/negro.

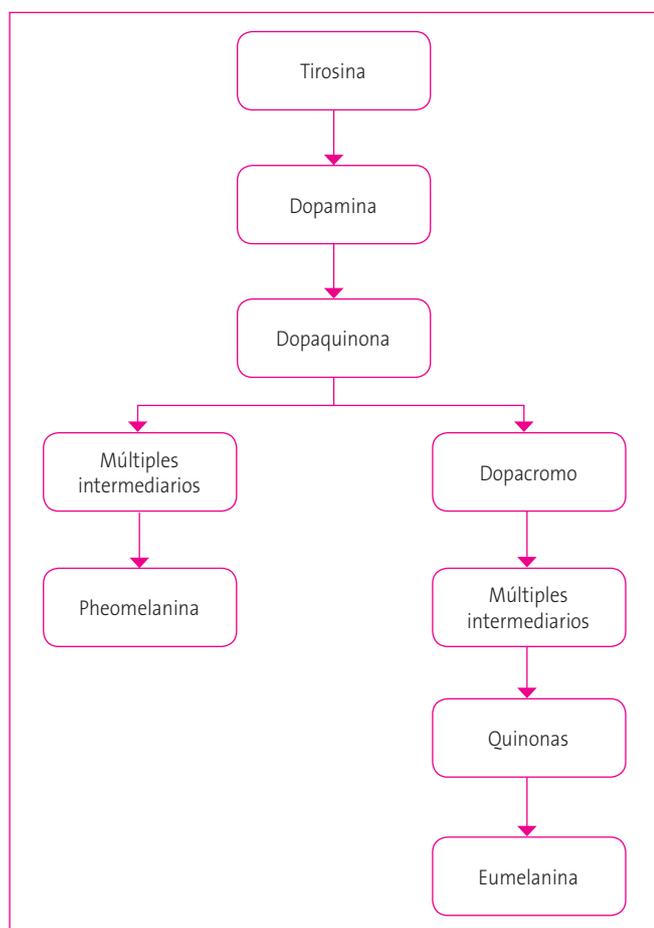


Figura 2. **Biosíntesis de melanina**

TYRPI: proteína relacionada con la tirosinasa (*tyrosinase related protein 1*)

En el albinismo existen diferentes mutaciones en el gen de la tirosinasa y otros genes relacionados en esta ruta metabólica, que impiden la formación de eumelanina y pheomelanina. En algunos casos solo está afectada la vía de la eumelanina, desviándose la ruta hacia la síntesis de pheomelanina, lo que explica la variedad en cuanto a la presentación clínica de los distintos subtipos.

CLÍNICA Y COMPLICACIONES

Clínica cutánea. Es la más característica³:

- Pelo blanco al nacimiento y piel blanca. En el albinismo oculocutáneo tipo 2 el pelo será rubio o rojo.
- Asociación de alteraciones cutáneas entre las que destacan: aumento de la incidencia de quemaduras solares, melanoma, carcinoma basocelular y espinocelular (el más frecuente). Pueden aparecer nevus amelanocíticos, y en los subtipos con actividad parcial de la tirosinasa, nevus y efélides.

Clínica ocular. Es variada, principalmente encontraremos^{1,4,5}:

- Transiluminación del iris, nulo o escaso desarrollo de la fovea, hipopigmentación retiniana, estrabismo, fotofobia y retraso en la fijación de la mirada, entre otros.
- La complicación más frecuentemente asociada es la disminución de la agudeza visual.

Clínica neurológica:

- Nistagmo⁵: en ocasiones puede compensarse con movimientos de cabeceo. Al inicio es de gran amplitud y baja frecuencia.
- Ángulo kappa positivo⁴: se denomina así al test de Hirschberg con desviación del reflejo lumínico hacia el borde nasal. Se produce por la decusación anómala de los nervios ópticos (el 85% de las fibras de un lado se decusan, frente al 55% en la población general).
- Sordera neurosensorial⁵: secundaria a la alteración de la síntesis de melanina, ya que esta es necesaria para el correcto desarrollo de la estría vascular del conducto coclear.

Existen **múltiples síndromes que asocian albinismo**, los dos que mejor debemos conocer son:

- **Síndrome de Hermansky-Pudlak⁶**: más frecuente en Puerto Rico (prevalencia 1/2700). Existe una alteración en la formación de vesículas intracelulares, incluyendo melanosomas y cuerpos densos plaquetarios. Se debe sospechar ante un niño con albinismo y sangrados frecuentes de piel o pequeño vaso. Es importante detec-

tar precozmente a estos pacientes, porque con la edad presentan tendencia a acumular depósitos de lipofuscina, lo que desemboca en fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa, insuficiencia renal o cardiomiopatías.

- **Síndrome de Chediak-Higashi⁷**: se han descrito menos de 500 casos en los últimos 20 años. También existe una alteración en la formación de vesículas, incluyendo por un lado a los melanosomas y por otro a los gránulos azurófilos, que conduce a una disminución en la quimiotaxis y la actividad antibacteriana de los neutrófilos. Asocia albinismo junto con adenopatías, aftas, gingivitis, cuadros recurrentes de fiebre sin foco, infecciones pulmonares, diátesis hemorrágica, polineuropatías, parkinsonismos y ataxias.

CLASIFICACIÓN DEL ALBINISMO

Los subtipos de albinismo, su prevalencia, alteraciones genéticas y presentación clínica están resumidos en las Tablas 1 y 2.

- Albinismo oculocutáneo (AOC) (Tabla 1).
- Albinismo ocular (AO) (Tabla 2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico¹ fundamentalmente será clínico, al observar en un paciente el fenotipo característico. Existen pruebas de laboratorio y de imagen que permiten realizar un diagnóstico molecular y detectar el alcance de la enfermedad, subtipo y posible asociación sindrómica:

- **Secuenciación genética**: es la prueba diagnóstica *gold standard*. Detecta las alteraciones genéticas y permite filiar el subtipo.
- **Detección de la actividad de la tirosinasa** en el bulbo pilar: solo identifica a los pacientes con AOC1 (solamente detecta el déficit total de actividad enzimática, si existe alguna actividad no es fiable).
- **Tomografía de coherencia óptica**: técnica que nos permite visualizar las anomalías en la morfología de la fóvea.

La anatomía patológica también puede ser de utilidad, al detectar en biopsia cutánea la presencia de macromelanosomas⁶ en AO1 y en el síndrome de Hermansky-Pudlak.

Existen otras pruebas de apoyo:

- **Potenciales evocados visuales^{4,5}**: se ha visto una fuerte asociación entre la magnitud de la asimetría de la latencia interhemisférica y los signos clínicos de albinismo.
- **Extensión de sangre periférica¹¹**: búsqueda de gránulos azurófilos si existe sospecha de síndrome de Chediak-Higashi.
- Visualización de plaquetas en fresco bajo **microscopio de electrones⁷**: ausencia de gránulos densos (delta) en el síndrome de Hermansky-Pudlak.

Hay que tener en cuenta que el albinismo puede ser la manifestación de un síndrome.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centrará en prevenir y corregir las complicaciones^{1,12}:

Tabla 1. Tipos de albinismo oculocutáneo

Subtipos de AOC		Posición del gen	Proteína afectada	Prevalencia	Clínica
AOC1	1A ¹ (inactividad total de tirosinasa)	11q14-21	Tirosinasa	1/40 000	Pelo blanco, piel blanca, iris azul translucido (en ocasiones rosa por visualización de los vasos coroideos), nistagmo, fotofobia
	1B ¹ (actividad reducida de tirosinasa) Albinismo sensible a la temperatura ¹				Desde ligera pigmentación a piel casi normal. Pelo blanco al nacimiento que se torna a amarillento con el paso del tiempo. Iris azul al nacimiento que se pigmenta progresivamente Tirosinasa con un 25% de actividad a 37 °C, aumentando en presencia de temperaturas inferiores: vello oscuro en brazos y piernas, mientras que el axilar, torácico y cabello permanecen blancos
AOC2 ¹		15q11-13	Proteína P	1/15 000	Fenotipo AOC1 al nacimiento, y con el tiempo la piel adquiere una tonalidad rosada, el pelo del amarillo al marrón claro y los ojos de azul a amarillo-verdoso
AOC3 ^{1,8}		9p23	TYRP-1	1/1 000 000 África 1/8500	La producción de melanina se desvía hacia la pheomelanina Pigmentación marrón clara/roja y son raros los síntomas visuales
AOC4 ^{1,9}		5p13.2	SLC45A2	1/100 000	Amplio rango de fenotipos clínicos

AOC: albinismo oculocutáneo; TYRP1: proteína relacionada con la tirosinasa (*tyrosinase related protein 1*).

Tabla 2. Tipos de albinismo ocular

Subtipos de AO	Posición del gen	Proteína afectada	Prevalencia	Clínica
AO1 ^{1-3,10} (recesivo ligado al X/ Nettleshop-Falls)	X p22.3-22.2	GPR143	1/60 000 a 1/150 000	Hipopigmentación del iris y la retina, hipoplasia foveal, vasos coroideos prominentes, nistagmo, estrabismo, fotofobia, problemas de visión y cruce anormal de las fibras ópticas, sordera neurosensorial de inicio tardío. No síntomas cutáneos
AO2 ¹¹ (Forsius-Eriksson/ enfermedad ocular de las islas Aland)	X p11-23	CACNA1F	1/1 000 000	Igual que AO1 sin alteración de los nervios ópticos
AOAR ¹¹	Ninguna posición concreta	En ocasiones proteína P En ocasiones tirosinasa		Similar a AOC1 o 2 en función de la proteína afectada (50% ambas)

AO: albinismo ocular; AOAR: albinismo ocular autosómico recesivo.

- **Quemaduras solares y tumores cutáneos:** fotoprotección, tanto física (ropa) como con el uso de fotoprotectores.
- **Déficit visual:** corrección con lentes, mejor si son lentes polarizadas. Se recomienda realizar *screening* de agudeza visual cada 6 meses durante los 2 primeros años de vida y a partir de entonces, cada año⁵.
- **Estrabismo:** oclusión ocular alternante a partir de los 6 meses. Si no es suficiente, se puede recurrir a la cirugía, aunque con pobres resultados, debido a la alteración en la decusación axonal.
- **Nistagmo:** puede corregirse con cirugía, existiendo varias opciones, la técnica de Kestenbaum-Anderson y la tenotomía del musculo recto horizontal.

Futuras terapias¹¹:

- **Nitisinona:** autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo 1. El grupo de Brooks, del National Institutes of Health (Bethesda, MD, EE. UU.) propuso este fármaco como posible tratamiento basándose en uno de sus efectos secundarios: aumenta la actividad de la tirosinasa, favoreciendo la oxidación y por lo tanto la pigmentación en los ojos y la piel de los ratones modelo ACO 1B (tienen tirosinasa con actividad parcial).
- **L-DOPA:** un ensayo clínico finalizado en 2014 en EE. UU. utilizó este medicamento en adultos para explorar su potencial terapéutico, aún pendiente de comunicación de resultados (se puede consultar en <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01176435>).
- **Virus adeno-asociado (AAV):** el uso de vectores virales también se ha ensayado, con éxito en el grupo Surace, en TIGEM en Nápoles (Italia), insertando los genes correctos en la retina de modelos de ratones del AOC1 y AO1.

PAPEL DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA

- Seguimiento estrecho de los niños, revisando con cuidado toda la superficie corporal en busca de **lesiones dermatológicas**, teniendo en cuenta que tendrán una presentación diferente a la población general debido a la falta de melanina.
- **Evaluación ocular periódica**¹³ desde Atención Primaria: con un juguete para valorar la fijación de la mirada, los optotipos y el oftalmoscopio, se pueden detectar precozmente la mayoría de las complicaciones oculares.
- Derivar a la consulta de Atención Especializada cuando se presenten **complicaciones**.
- aconsejar a los padres sobre aquello que deben vigilar y ofrecer consejos sobre prevención específica, haciendo hincapié en las medidas de **fotoprotección** oculocutánea.
- Proporcionar el **apoyo** que los padres precisen para asegurar el correcto desarrollo del niño.
- Facilitar fuentes de información veraces y comprensibles. Existen dos páginas web que pueden ser de ayuda tanto para la consulta de AP como para las familias^{11,14}:
 - Web de la Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo.
 - Web de National Organization for Albinism and Hypopigmentation.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mounir B, Khalid H, Iqbal Ike KA. Albinism. En: Medscape [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1200472>.
2. Gartner LP, Hiatt JL. Histología básica. Barcelona: Elsevier; 2011.

3. Wright TS. The genodermatoses. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/the-genodermatoses.
4. Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci.* 2009;86:659-62.
5. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J AAPOS.* 2011;15:59-66.
6. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak syndrome. *Clin Chest Med.* 2016;37:505-11.
7. Roberts RL, Yeh-Sheng Wang K. Chediak-Higashi síndrome. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/chediak-higashi-syndrome
8. Masahiro H, Tamio S. Albinismo oculocutáneo tipo 3. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=79433
9. Masahiro H, Tamio S. Albinismo oculocutáneo tipo 4. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: <https://goo.gl/8Hd2Cw>
10. Summers G. Albinismo ocular recesivo ligado al X. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=54
11. Ayuso García C, Jaijo T, Millán Salvador JM. Åland Islands eye disease. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=178333.
12. Martínez-García M, Montoliu L. Albinism in Europe. *J Dermatol.* 2013;40:319-24.
13. Robert M. Kliegman, MD. *Nelson textbook of pediatrics.* 20.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 3137-8.
14. Klaus Wolff, MD, Richard A Johnson, Arturo P Saavedra. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology.* 7.ª edición. México: McGraw-Hill; 2013. p. 291-2.