

Albinismo: no te quedes en blanco

Íñigo Pérez Heras, M.^a Dolores Márquez Moreno,
M.^a Victoria García García-Calvo

Junio 2017

Caso clínico

- Neonato mujer 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. Destaca iris de tonalidad gris claro.
- Antecedentes familiares: la menor de 3 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.



Paciente, actualmente de 8 meses de edad

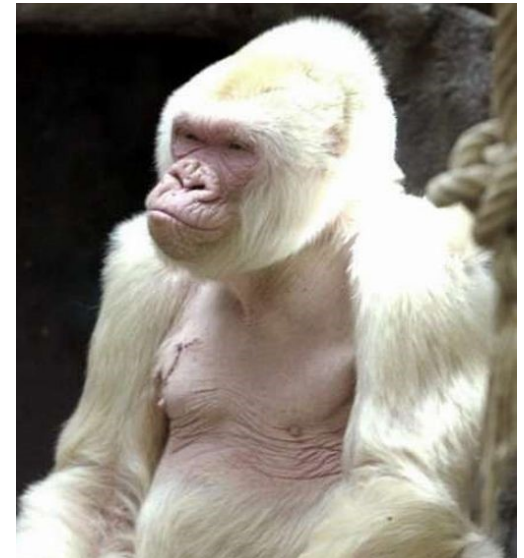
Caso clínico

- La paciente fue derivada a los 3 meses de edad a la consulta de Oftalmología por no fijar la mirada y presentar nistagmus.
- En el examen oftalmológico se detectó un iris azul pálido que dejaba traslucir la trama vascular, un nistagmus horizontorrotatorio, 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.

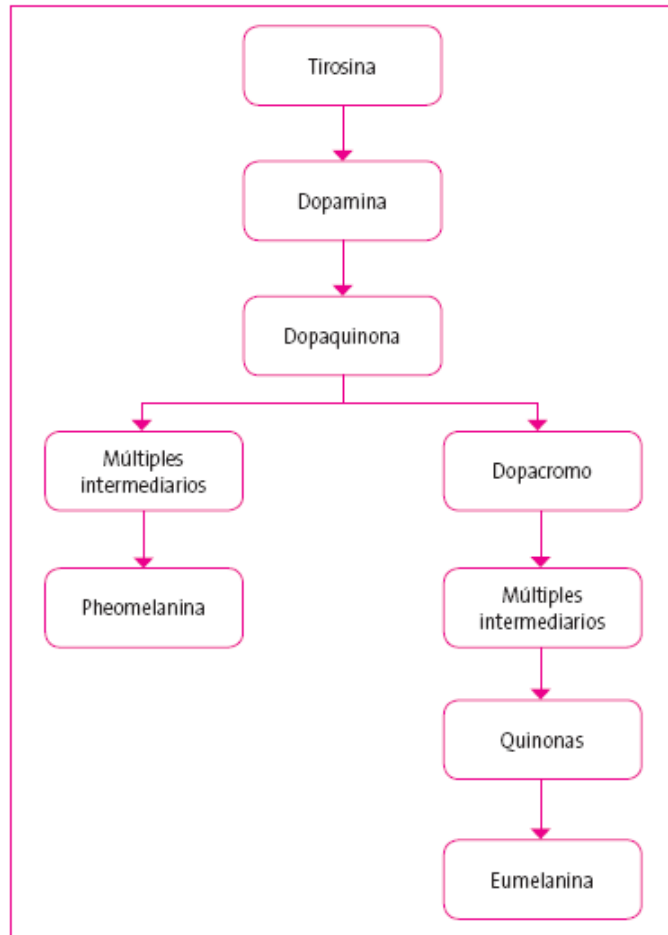


El problema en nuestro medio

- La prevalencia global estimada es de 1:17 000.
- Herencia autosómica recesiva (la más frecuente).
- No reduce la esperanza de vida.
- Asocia alta morbilidad y disminuye de la calidad de vida.



Síntesis de melanina



Biosíntesis de melanina.

TYRP1: proteína relacionada con la tirosinasa (*tyrosinase related protein 1*).

Clínica y complicaciones

Cutánea: la más característica

- Pelo blanco al nacimiento (algunos subtipos, rubio o rojo) y piel blanca.
- Riesgo aumentado 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 y complicaciones

Ocular

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

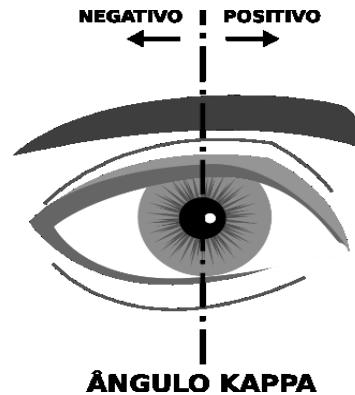


Detalle de los ojos de nuestra paciente.

Clínica y complicaciones

Neurológico

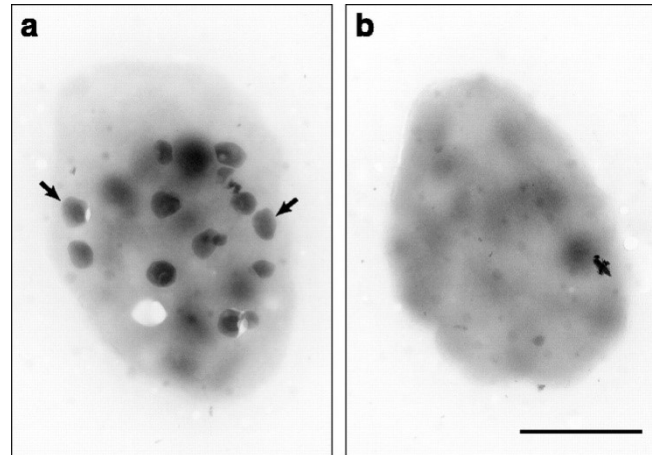
- Nistagmo.
- Ángulo kappa positivo.
- Sordera neurosensorial.



Clínica y complicaciones

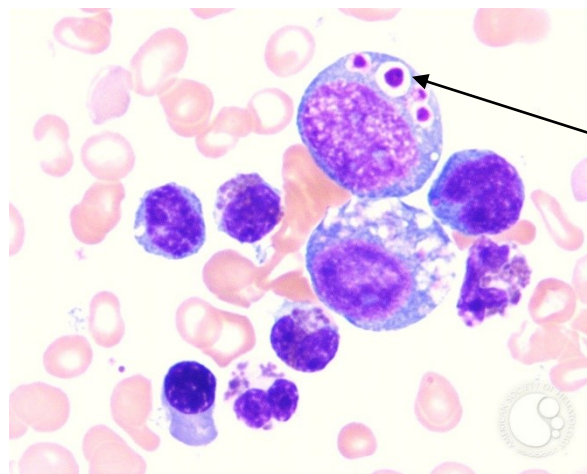
Síndromes

- Síndrome de Hermansky-Pudlak:
 - Alteración en la formación de vesículas intracelulares.
 - Albinismo + sangrados frecuentes de piel o pequeño vaso.
 - Acumulan lipofuscina: fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa, insuficiencia renal o cardiomiopatías.



Clínica y complicaciones

- Síndrome de Chediak-Higashi:
 - Menos de 500 casos descritos desde 1997.
 - Albinismo + adenopatías, aftas, gingivitis, cuadros recurrentes de fiebre sin foco, infecciones pulmonares, diátesis hemorrágica, polineuropatías, parkinsonismos y ataxias.



Inclusiones citoplásmicas gigantes en neutrófilos

Tipos de albinismo oculocutáneo

Subtipos de AOC		Posición del gen	Proteína afectada	Prevalencia	Clínica
AOC1	1A (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 (actividad reducida de tirosinasa) Albinismo sensible a la temperatura				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		15q11-13	Proteína P	1/15 000	Fenotipo AOC 1 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		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		5p13.2	SLC45A2	1/100 000	Amplio rango de fenotipos clínicos

TYRP1: proteína relacionada con la tirosinasa (*tyrosinase related protein 1*).

Tipos de albinismo ocular

Subtipos de AO	Posición del gen	Proteína afectada	Prevalencia	Clínica
AO1 (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 (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	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.

Diagnóstico

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

Diagnóstico

- Otros (continuación):
 - Anatomía patológica de biopsia cutánea: macromelanosomas en AO1 y síndrome de Hermansky-Pudlak.
 - Potenciales evocados visuales: fuerte asociación entre la magnitud de la asimetría de la latencia interhemisférica y los signos clínicos de albinismo.
 - Extensión de sangre periférica: búsqueda de gránulos azurófilos en síndrome de Chediak-Higashi.
 - Visualización de plaquetas en fresco bajo microscopio de electrones: podremos observar ausencia de gránulos densos (delta) en síndrome de Hermansky-Pudlak.

Tratamiento

- Quemaduras solares y tumores cutáneos: fotoprotección, tanto física (ropa) como 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 dos primeros años de vida, y a partir de ahí, cada año.
- Estrabismo: oclusión ocular alternante a partir de los 6 meses. Si no es suficiente se puede recurrir a la cirugía.
- Nistagmo: cirugía, existiendo varias opciones (técnica de Kestenbaum-Anderson, tenotomía del musculo recto horizontal).

Futuras terapias

- Nitisinona: autorizada para la tirosinemia hereditaria tipo 1. El grupo de Brooks, del National Institutes of Health (Bethesda, MD, EE. UU.), propuso este fármaco basándose en uno de sus efectos secundarios (aumenta la concentración de un reactivo que usa la tirosinasa), favorece la oxidación y por lo tanto la pigmentación en los ojos y la piel de los ratones modelo ACO 1B.
- L-DOPA: un ensayo clínico finalizado en 2014. 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 en AP

- Seguimiento estrecho de los niños, revisando con cuidado toda la superficie corporal.
- Evaluación ocular periódica. Con un juguete para 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.

Papel del pediatra en AP

- 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 en la consulta de AP como para las familias:
 - <http://www.albinismo.es>: web de la Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo.
 - <http://www.albinism.org>: web de la National Organization for Albinism and Hypopigmentation.

Caso clínico

- Tras el examen oftalmológico se realizaron potenciales auditivos que fueron normales.
- Actualmente acude a un centro para estimulación visual y psicomotriz.



Bibliografía

- Ayuso García C, Jaijo T, Millán Salvador JM. Åland Islands eye disease En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=178333.
- El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak syndrome. *Clin Chest Med.* 2016;37:505-11.
- Gartner LP, Hiatt JL. Histología básica. Barcelona: Elsevier; 2011.
- 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.
- Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J AAPOS.* 2011;15:59-66.
- Martínez-García M, Montoliu L. Albinism in Europe. *J Dermatol.* 2013;40:319-24.
- Masahiro H, Tamio S. Albinismo oculocutáneo tipo 3. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=79433
- Masahiro H, Tamio S. Albinismo oculocutáneo tipo 4. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: <https://goo.gl/8Hd2Cw>
- Mounir B, Khalid H, Iqbal Ike KA. Albinism. En: Medscape [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1200472>.
- Robert M. Kliegman, MD. Nelson textbook of pediatrics. 20.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 3137-8.
- 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
- Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci.* 2009;86:659-62.
- Summers G. Albinismo ocular recesivo ligado al X. En: Orphanet [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=54
- Wright TS. The genodermatoses. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/08/2017]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/the-genodermatoses.