



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**El albinismo. Tipos. Etiología. Nuevas perspectivas  
terapéuticas.**

**The albinism. Types. Etiology. New therapeutic  
perspectives.**

**Autor: Dña. Noelia González Ibáñez**

**Director/es: D. Jesús Navas Méndez**

**Santander, junio de 2017**

## INDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	Página 4
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	Página 6
a. Proceso de melanogénesis	
b. Control de la melanogénesis	
c. Funciones de la melanina	
d. Técnicas de estudio histológico de la melanina	
e. Biosíntesis de melanina	
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	Página 13
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	Página 13
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	Página 13
a. <b>Albinismo oculocutáneo</b> .....	Página 15
i. Albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1) .....	Página 16
1. Etiopatogenia	
2. Clínica	
ii. Albinismo oculocutáneo tipo 2 (AOC2).....	Página 21
1. Etiopatogenia	
2. Clínica	
iii. Albinismo oculocutáneo tipo 3 (AOC3).....	Página 25
iv. Albinismo oculocutáneo tipo 4 (AOC4).....	Página 26
v. Síndromes asociados.....	Página 28
1. Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)	
2. Síndrome de Chediak-Higashi (SCH)	
3. Síndrome de Griscelli-Prunieras (SGP)	

b. <b>Albinismo ocular</b> .....	Página 31
i. Etiología	
ii. Patogenia	
iii. Clínica	
c. <b>Terapia actual</b> .....	Página 34
i. Tratamiento dermatológico	
ii. Tratamiento oftalmológico	
d. <b>Nuevas perspectivas terapéuticas</b> .....	Página 38
i. Técnicas de selección de embriones	
ii. Técnicas de edición genética	
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	Página 42
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	Página 43

## 1. RESUMEN

El albinismo es un trastorno genético causado por un defecto de la síntesis y distribución de la melanina que afecta a la pigmentación de la piel, el cabello y la retina.

Dependiendo de la extensión de las alteraciones pigmentarias, podemos distinguir dos tipos de albinismo: el albinismo **oculocutáneo** (tradicionalmente más grave, de herencia autosómica recesiva, cursa con hipopigmentación de la piel y el pelo y afectación ocular variable con nistagmo, hipoplasia foveal y pérdida de la agudeza visual) y albinismo **ocular** (de herencia recesiva ligada al cromosoma X, produce graves problemas de visión sin hipopigmentación a otros niveles).

El albinismo no tiene tratamiento y únicamente se deben adoptar medidas de protección (revisiones periódicas, controles oftalmológicos y cutáneos). Los avances en las técnicas de edición genética hacen previsible que en el futuro se podrá disponer de terapias para tratar esta condición.

En ese sentido, cabe destacar los resultados prometedores del sistema de edición genética CRISPR-Cas9, que permite editar el genoma con gran precisión, aunque debe mejorarse para disminuir el riesgo de mutaciones fortuitas. Además, hay que considerar las implicaciones éticas de la aplicación de estas técnicas en la especie humana. De la misma forma, se han empezado a aplicar técnicas de selección de embriones a parejas con antecedentes de albinismo por indicación de consejo genético, con resultados satisfactorios hasta la fecha.

Palabras clave: **melanina, albinismo, edición genética, CRISPR-Cas9.**

Albinism is a genetic disorder caused by a defect in the production of an enough amount of melanin in the skin, hair and retina.

Depending on the extent of pigmentary alterations, we can distinguish two types of albinism: **oculo-cutaneous** albinism (traditionally more severe, with autosomal recessive inheritance, produce hypopigmentation of the skin and hair, and variable ocular involvement with nystagmus, foveal hypoplasia, loss of visual acuity) and **ocular** albinism (with recessive inheritance linked to X, produce severe vision problems without hypopigmentation at other levels).

Although the treatment of albinism has been limited during decades to a conservative approach (periodic reviews, ophthalmological and skin controls), in recent years there has been a breakthrough in the application of new molecular techniques.

In this context, it is worth highlighting the promising results of the CRISPR-Cas9 genetic editing system, which allows the genome to be edited with great accuracy, although it must be improved in order to avoid the risk of unexpected mutations. The ethical implications of applying these technology to human being must also be considered. In the same way, embryo selection techniques have been initiated in couples with a history of albinism for indication of genetic counseling, with satisfactory results until now.

Key words: **melanin, albinism, genetic edition, CRISPR-Cas9.**

## 2. INTRODUCCIÓN

El **albinismo** es un grupo de trastornos de herencia recesiva caracterizados por la incapacidad de los melanocitos para sintetizar cantidades normales de melanina, lo que se traduce en una ausencia total o parcial de este pigmento, último responsable de la hipopigmentación de la piel, cabello y ojos.

La palabra “albinismo” viene del latín “*albus*” que significa “blanco”. Fue descrito por primera vez en 1908 por el médico inglés Archibald Edward Garrod.<sup>1</sup>

El albinismo puede afectar a personas de cualquier raza y sexo, al igual que a individuos de otras especies (como ratones, peces, anfibios, reptiles y pájaros).<sup>2</sup>

La síntesis de melanina tiene lugar por una serie de reacciones enzimáticas en los melanocitos. En los individuos sanos, el aminoácido tirosina es transformado en melanina por medio del enzima tirosinasa y posteriormente se distribuye por todo el cuerpo proporcionando color y protección a la piel, el cabello y el iris del ojo.

A continuación, veremos el proceso de síntesis de melanina en la piel, así como sus funciones más importantes y la regulación del proceso.

### A. PROCESO DE MELANOGÉNESIS

Aunque la melanina se encuentra en el pelo, epitelio pigmentario de la retina, zona reticular de la glándula suprarrenal, estría vascular del oído interno, locus coeruleus y sustancia negra cerebral, su función más importante la desempeña en la piel.<sup>3</sup>

La melanina es fabricada por unas células especiales, embriológicamente derivadas de la cresta neural, denominadas **melanocitos**. En su interior, la melanogénesis tiene lugar en los **melanosomas**.

Durante la síntesis, los melanosomas migran a través de las prolongaciones de los melanocitos desplazándose desde el estrato basal a los estratos superiores de la epidermis, donde la melanina desarrolla su función protectora contra los rayos ultravioleta, disponiéndose en torno al núcleo celular.

La síntesis de melanina se realiza siguiendo la **ruta** clásica **retículo - aparato de Golgi**, de tal manera que se aprovecha el sistema de endo-membranas para la fabricación del melanosoma, que posteriormente será enviado a los queratinocitos vecinos.

- Desde el retículo endoplasmático parten hacia el Golgi las vesículas cargadas de proteínas fibrilares que formarán la estructura del melanosoma.
- En el Golgi sufren un proceso de maduración y salen en forma de vesículas por su cara trans, pasando a formar parte del sistema endosomal (melanosoma I).

El melanosoma I inicial contiene proteínas estructurales (PMEL) y carece no solo de melanina, sino además de los enzimas necesarios para su fabricación.

- Al melanosoma I comienzan a llegar vesículas del aparato de Golgi con las enzimas necesarias para la síntesis de melanina (melanosoma II). Entre ellas, la tirosinasa, enzima clave del proceso, exclusiva de melanocitos, que cataliza las dos primeras reacciones de la ruta.
- En el melanosoma II la tirosinasa no ha comenzado a fabricar la melanina, pues se encuentra en forma de pro-tirosinasa, una versión inactiva del enzima. Ésta se transforma en tirosinasa activa tras asociarse a las proteínas estructurales (PMEL), comenzando a fabricar melanina (melanosoma III).
- Poco a poco el melanosoma va cargándose de melanina, tornándose cada vez más oscuro. Hasta que llega un punto en el que los precursores de la melanina, (fundamentalmente el aminoácido inicial tirosina) se agotan y la melanogénesis cesa. Este es el momento en el que la tirosinasa se inactiva (melanosoma IV).

Durante este proceso de maduración del melanosoma, éste se va desplazando desde las zonas centrales de la célula (próximas al aparato de Golgi), hacia las prolongaciones, donde los melanosomas IV avanzarán hacia los extremos, siendo transferidos a los queratinocitos vecinos para cumplir su función.

Éste último paso, llamado secreción citocrina, consiste en el traspaso de los melanosomas al citoplasma de los queratinocitos, sobre todo en el estrato espinoso. De promedio, un melanocito cederá melanosomas a 36 queratinocitos.<sup>4</sup>

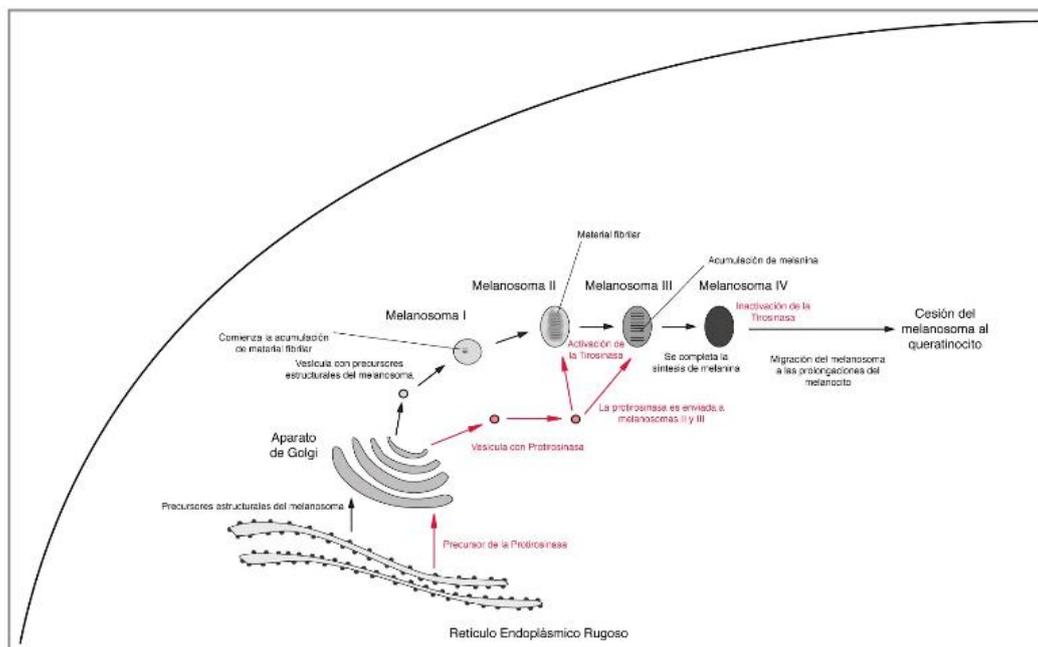


Figura 1. Melanogénesis en el melanocito.<sup>4</sup>

## B. CONTROL DE LA MELANOGÉNESIS

La melanogénesis es un proceso muy controlado, tanto por hormonas específicas como por condicionantes físicos externos:

- Las dos hormonas principales que controlan el proceso son segregadas por la hipófisis. Se trata de la **ACTH** (adrenocorticotropina) y la **MSH** (hormona melanocito estimulante), que estimulan la melanogénesis.
- La **LPH** (hormona lipotropa o lipotropina) estimula la melanogénesis.
- El **MIF** (factor de inhibición de la MSH del hipotálamo) disminuye su síntesis.
- Los **estrógenos** y **gestágenos** alteran la secreción, aunque quizás no se trate de acciones directas, sino más bien de reacciones cruzadas (actúan sobre otras hormonas que acaban alterando las secreciones de ACTH y MSH).
- Temperatura: la temperatura elevada estimula la melanogénesis.
- Radiación ultravioleta: estimula la pigmentación tardía, además de estimular la oxidación de la melanina, transformándola en un producto más oscuro (pigmentación inmediata).
- Algunos metales pesados, como el arsénico (As), plata (Ag) u oro (Au) pueden combinarse con la melanina, provocando coloraciones características. Por ejemplo, el mercurio desplaza al cobre de su centro activo, provocando despigmentación.
- Los oxidantes potentes, como el agua oxigenada o la hidroquinona, provocan despigmentación de la piel y el cabello.<sup>4</sup>

## C. FUNCIONES DE LA MELANINA

La pigmentación de la piel es el factor fotoprotector más importante. Esto es debido a que la melanina, además de funcionar como factor absorbente de radiación ultravioleta, tiene propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales libres de oxígeno.

En realidad, no existe un solo tipo de melanina, sino que son una familia de pigmentos de composición relativamente variable, que comparten la misma función.

- La **eumelanina** es un polímero pobre en azufre que aporta coloración oscura. Se encuentra en la piel, iris y cabello (sobre todo en los individuos de raza negra). Existen dos tipos de eumelanina que se distinguen por contener diferentes estructuras químicas: eumelanina marrón y eumelanina negra.
- La **feomelanina** es un polímero rico en azufre, por lo que aporta coloraciones amarillentas y rojizas. Se encuentra en la piel, iris y cabello (sobre todo en individuos de piel clara) y particularmente en los labios, pezones, glánde y vagina.

De tal manera que el color de piel de cada persona deriva de la proporción y mezcla de cada uno de estos tipos de melaninas.

- Además, existe un tercer tipo de melanina, llamada **neuromelanina**. Se encuentra localizada en la parte compacta de la sustancia negra, locus coeruleus, el núcleo dorsal motor del nervio vago y la parte media del núcleo del puente de Varolio. Su función es todavía desconocida, aunque su ausencia es clara en determinadas enfermedades neurodegenerativas.<sup>3</sup>

El efecto protector de la melanina, especialmente la eumelanina, se logra por su capacidad para servir como barrera física que dispersa la radiación ultravioleta, y como un filtro absorbente que reduce la penetración de los rayos UV a través de la epidermis.

La feomelanina absorbe muy poca radiación UV y actúa como fotosensibilizador, aumentando la sensibilidad al sol y el envejecimiento de la piel.<sup>5</sup>

#### D. TÉCNICAS DE ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA MELANINA

Las **técnicas de inmunohistoquímica** permiten demostrar la presencia de uno o varios antígenos de las células o los tejidos a estudiar, utilizando anticuerpos específicos marcados previamente. De esta manera, los anticuerpos se unen específicamente a un determinado antígeno, haciéndose esta unión visible gracias a una sustancia que absorbe, emite luz o produce coloración.

Los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados para el estudio de la piel son:

- Citoqueratinas (CKs): forman el citoesqueleto de las células eucariotas. Para su visualización al microscopio, se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales. Se clasifican numéricamente del 1 al 20, según su peso molecular y su punto isoeléctrico. Podemos distinguir 2 grandes grupos:
  - Anticuerpos contra CKs de epitelios simples (CK7, CK8, CK18, CK19 y CK20).
  - Anticuerpos contra CKs de epitelios complejos, como el de la piel (CK5/6, CK10, CK14 y CK15). Por ejemplo, la CK5/6 reconoce CKs de alto peso molecular. Es un marcador de diferenciación escamosa, por lo que resulta de utilidad en la identificación de la epidermis y epitelios anejos.
- Antígeno epitelial de membrana (EMA): se expresa en la superficie de varios epitelios glandulares y en las glándulas sebáceas, tanto en el ducto excretor como en los sebocitos. Se utiliza en la investigación de la diferenciación sebácea en una neoplasia cutánea, ya que no se expresa en el epitelio escamoso normal.
- Antígeno carcinoembrionario (CEA): se encuentra presente en glándulas ecrinas (tanto en su porción secretora como excretora) y apocrinas (ducto excretor), pero ausente en las sebáceas. Es un marcador de adenocarcinomas, tanto primarios cutáneos, como metástasis cutáneas de adenocarcinomas viscerales.

- P63: presente en el núcleo de las células basales epidérmicas, así como en las células mioepiteliales que rodean las glándulas ecrinas y apocrinas.<sup>6</sup>

Otras **técnicas de tinción convencionales** también han demostrado utilidad para poner de manifiesto la presencia de melanina en el tejido estudiado. Un ejemplo es:

- Método de Masson-Fontana: es una técnica de tinción histológica basada en la capacidad que tiene la melanina de unirse a la plata. A pH 4, se produce una reacción histoquímica, en la que los gránulos de melanina reducen el nitrato de plata a plata metálica. El producto de la reacción es un precipitado insoluble que se deposita sobre los gránulos del pigmento dando una coloración negruzca.

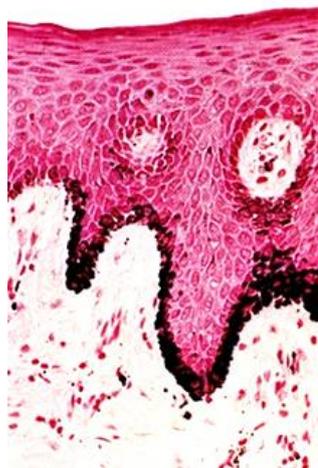


Figura 2. Sección histológica de la piel, donde se puede ver la melanina en el citoplasma de los queratinocitos, utilizando la tinción de Fontana Masson. Disponible en: <http://www.doctorc.net/Labs/Lab2/Examples/exfontana.htm>

Sin embargo, algunos autores han modificado esta técnica (Fontana-Masson picrosirius o FMPS) de forma que sea capaz de teñir la melanina y las fibras de colágeno simultáneamente y así, identificar las características morfológicas de las células (no solo la presencia de melanina), lo que resulta de gran utilidad en las neoplasias dermatológicas.<sup>7</sup>

Algunos **métodos químicos** también pueden ayudarnos en la identificación de melanina:

- Reacción de captura del ión ferroso: basada en la capacidad de unión de la melanina con el ión ferroso presente en el sulfato ferroso. De esta manera, los iones ferrosos quedan quelados en el pigmento (melanina ferrosa).
- Reacción de la DOPA decarboxilasa: no pone de manifiesto la presencia de melanina en sí, sino la maquinaria intracelular necesaria para su producción.<sup>8</sup>

En conclusión, la **inmunohistoquímica** es una herramienta auxiliar fundamental para determinar el origen de un tejido de tal manera que somos capaces de proporcionar un diagnóstico definitivo mucho más preciso que utilizando técnicas convencionales.

## E. BIOSÍNTESIS DE MELANINA

El proceso de biosíntesis de melanina se compone de una serie de reacciones enzimáticas en cadena, en las que, a partir de un precursor común (tirosina), se obtiene como producto final melanina. Puede resumirse de la siguiente manera:

- El primer paso de la melanogénesis es la oxidación del aminoácido tirosina y es común a la fabricación de todos los tipos de melanina. Es el paso crítico para la fabricación de melanina, donde el enzima **tirosinasa** realiza una doble oxidación para transformar la tirosina en DOPA (Dioxofenilalanina) y ésta en DOPA-Quinona.
- En este punto la ruta diverge en dos grandes ramas que darán lugar a los dos grandes grupos de melaninas.
  - Por un lado, la DOPA-quinona puede sufrir reacciones que la transformen en intermediarios DOPA-cromo, los cuales pueden transformarse en intermediarios indol o en intermediarios indol ácidos. Ambas ramas de esta primera ruta acabarán confluyendo en la fabricación de las **eumelaninas**.
  - Por otro lado, la DOPA-quinona puede reaccionar con otro aminoácido, la cisteína, rica en azufre, y dar lugar a cisteín-DOPA. Sucesivas transformaciones acabarán dando lugar a las **feomelaninas**.<sup>4</sup>

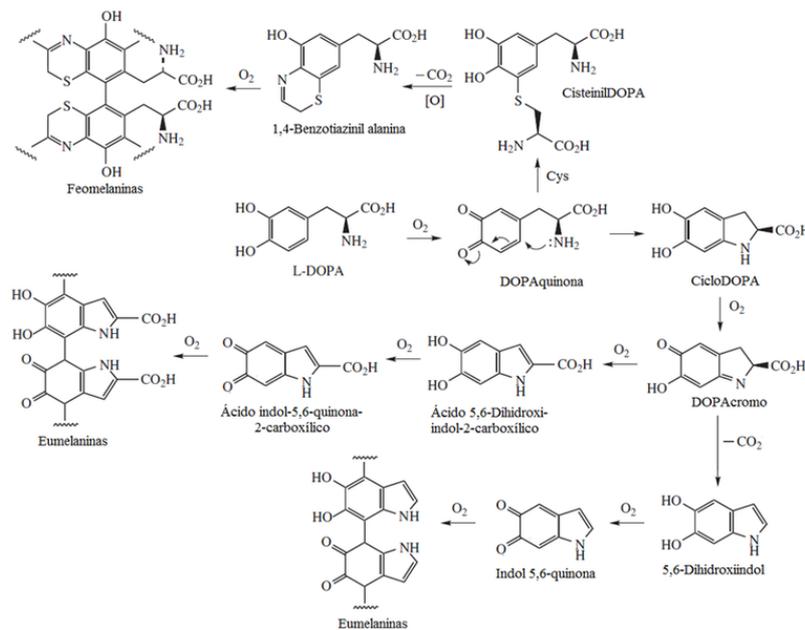


Figura 3. Ruta de biosíntesis de la melanina.<sup>3</sup>

Los individuos albinos tienen esta ruta metabólica interrumpida debido a que la actividad tirosinasa es escasa o nula, de modo que no se produce la transformación y estos individuos presentan cantidades insuficientes de melanina.<sup>2</sup>

Las distintas formas de albinismo oculo-cutáneo y los síndromes de albinismo asociados con manifestaciones sistémicas se deben a defectos enzimáticos de la biosíntesis de la melanina que se producen en los melanosomas, o a fallos en el transporte intracelular de proteínas esenciales para la biosíntesis de melanina.

Por lo general, los trastornos congénitos de la pigmentación son consecuencia de mutaciones en genes fundamentales para el desarrollo de los melanocitos durante la embriogénesis. Asimismo, estas alteraciones también pueden relacionarse con otros problemas sistémicos, debido a que los productos de los genes deficientes también son necesarios para el desarrollo de otros tipos celulares, además de los melanocitos.<sup>9</sup>

Existen dos tipos de albinismo según si su afectación es generalizada (oculocutáneo) o localizada (ocular):

- El **albinismo oculocutáneo** (AOC) es el trastorno hereditario de hipopigmentación generalizada más común, con una prevalencia aproximada de 1/20.000 habitantes. De herencia autosómica recesiva, los más frecuentes son los AOC1 y AOC2, que representan alrededor del 40-50% respectivamente de todos los casos de AOC en todo el mundo.<sup>10</sup>

Se han descrito hasta el momento 4 tipos de albinismo oculocutáneo, que se distinguen por los cambios específicos de color de la piel, el cabello y los ojos, así como por su causa genética.

- El AOC1 es el tipo de albinismo más frecuente en personas de origen caucásico no hispano. Se caracteriza por una ausencia completa de melanina y cursa con el pelo blanco, piel muy pálida y el iris de color claro.
  - El AOC2, aunque se observa en todo el mundo, es algo más frecuente entre los africanos y los afroestadounidenses, así como en ciertas poblaciones aborígenes norteamericanas. En este caso, la ausencia de melanina es parcial, por lo que es menos grave que el de tipo 1. Generalmente la piel es de color blanco cremoso y el pelo puede ser de color amarillo claro, rubio o castaño claro.<sup>11</sup>
- El **albinismo ocular** (AO), sin embargo, se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, de tal manera que se presenta casi exclusivamente en varones. Con una prevalencia estimada de 1/60.000-1/150.000 varones nacidos vivos, se caracteriza por el deterioro grave de la agudeza visual. La piel y cabello no están afectados.<sup>12</sup>

A pesar del carácter crónico, aunque no degenerativo del trastorno, la mayoría de personas con albinismo viven hasta edades avanzadas, y conviven con los mismos problemas médicos generales que el resto de la población.

Con el desarrollo de nuevas técnicas, el manejo del albinismo no solo se enfoca desde el punto de vista tradicional (evaluaciones oftalmológicas periódicas, cuidado de la piel adecuado, rehabilitación visual, ayudas ópticas, lentes...) o quirúrgico (cirugía correctora del estrabismo) si no que comienza a vislumbrarse un horizonte donde será posible aplicar técnicas como la edición genética o la selección de embriones no afectados.

Sin embargo, debido a la estigmatización social de estos individuos, las personas con albinismo están en riesgo de aislamiento social, especialmente en comunidades de raza negra, donde, durante siglos, fueron sometidos a persecución, siendo obligados a abandonar sus hogares. Por ello, se considera esencial el apoyo psicológico e incluso un abordaje psicoterapéutico mediante grupos de apoyo.<sup>13</sup>

### 3. OBJETIVOS

En este trabajo nos hemos planteado dos objetivos:

- Comparar, examinar y resumir la información disponible en la literatura sobre la etiología, el tratamiento y la presentación de los diferentes tipos de albinismo.
- Describir los aspectos más relevantes conocidos y los controvertidos que se asocian al albinismo.

### 4. MATERIAL Y MÉTODO

El método seguido para elaborar este trabajo consiste en resumir la información obtenida tras la búsqueda exhaustiva de fuentes bibliográficas actualizadas y fiables, tanto libros como artículos de reciente publicación, utilizando palabras clave como "albinismo", "melanina" y las abreviaturas de sus tipos más importantes.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de ahora veremos los tipos de albinismo y los genes implicados.

Desde el punto de vista etiológico, hasta el momento se han descrito entre 15 y 18 genes implicados y más de 400 mutaciones ligadas al albinismo:

LOCALIZACIÓN	GEN	ALBINISMO	MUTACIONES
11q14.3	<i>TYR</i>	OCA1	296
15q12-q13	<i>OCA2</i>	OCA2	125
9p23	<i>TRYP1</i>	OCA3	18
5p13.2	<i>SCL45A2</i>	OCA4	64
Xp22.3	<i>GPR143</i>	OA1	94
1q43.3	<i>LYST</i>	CHS1	29
10q24	<i>HPS1</i>	HPS1	26
15q15	<i>AP3B1</i>	HPS2	8
3q24	<i>HPS3</i>	HPS3	6
22q11.2-q12.2	<i>HPS4</i>	HPS4	9
11p14	<i>HPS5</i>	HPS5	8
10q24.32	<i>HPS6</i>	HPS6	3
6p22.3	<i>DTNBP1</i>	HPS7	2
19	<i>BLOC1S3</i>	HPS8	1
15	<i>PLDN</i>	HPS9	1

Figura 4. Genes implicados en el albinismo. Modificación de los datos disponibles en: [http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Avances\\_albinismo\\_LluisMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Avances_albinismo_LluisMontoliu_Huelva2013.pdf)

A continuación, veremos los tipos de albinismo más frecuentes, así como su etiología y manifestaciones clínicas más importantes.

## A. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO

El **albinismo oculocutáneo** (OCA: Oculo-Cutaneous Albinism) es un grupo de enfermedades que afectan a la pigmentación de la piel, el cabello y los ojos.

Esta enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo, es decir, ambas copias del gen en cada célula deben haber heredado la alteración para que se exprese la enfermedad. Los padres del individuo afectado por una enfermedad autosómica recesiva son portadores de una copia del gen mutado, pero por lo general no muestran signos y síntomas de la enfermedad.

Las personas afectadas suelen tener la piel muy blanca y el pelo de color blanco o de color claro, además de problemas de visión, tales como disminución de la agudeza visual, nistagmus y fotofobia (por hipopigmentación del iris y retina).

Se han descrito hasta el momento 4 tipos de albinismo oculocutáneo, que se distinguen por los cambios específicos de color de la piel, el cabello y los ojos, así como por su causa genética.

Los genes asociados con el albinismo oculocutáneo codifican proteínas o enzimas que se encuentran en los melanocitos y están involucradas en la producción de melanina. En la retina, la melanina también desempeña un papel fundamental en la visión.

Las mutaciones en cualquiera de estos genes alteran la capacidad de las células para producir melanina, lo que reduce la pigmentación en la piel, el cabello y los ojos. Se han descrito 16 genes asociados a albinismo, la mayoría sindrómicos, y solo 4 asociados a OCA no sindrómico:

- **OCA1** es el tipo más frecuente en individuos caucásicos de poblaciones occidentales. Su defecto genético se localiza en el gen TYR (11q14-q21), habiéndose identificado más de 270 mutaciones. Se caracteriza por aparición de pelo blanco, piel muy pálida, y el iris de color claro.
- **OCA2** es menos grave y más frecuente en afroamericanos, se caracteriza por una mutación del gen OCA2 (anteriormente llamado gen P). Los individuos afectados tienen la piel de color blanco cremoso y el pelo puede ser de color amarillo claro, rubio o castaño claro.
- **OCA3** (gen TYRP): identificado en poblaciones sudafricanas ya que, por lo general, afecta a personas de piel oscura. Los síntomas abarcan una piel y pelo rojizos y se asocia con frecuencia con anomalías en la visión más leves que las otras formas de albinismo oculocutáneo.
- **OCA4** (gen SLC45A2): frecuente en Turquía y Japón. Se comporta de manera similar con signos y síntomas parecidos a los observados en OCA2.<sup>14</sup>

Algunos individuos con albinismo oculocutáneo no tienen mutaciones en ninguno de los genes conocidos. En estas personas, la causa de la enfermedad se desconoce.

## I. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO TIPO 1 (AOC1)

El albinismo oculocutáneo tipo 1 (OCA1) es el tipo más frecuente de albinismo oculocutáneo en individuos caucásicos no hispanos occidentales (América y Europa).

El AOC1 es consecuencia de la disfunción del enzima tirosinasa, secundaria a mutaciones del gen *TYR*. Mientras que las mutaciones completas se asocian con pérdida total de la función y ausencia de formación de pigmento (AOC1A), las mutaciones parciales dan origen a una enzima que conserva parte de la función y se relaciona con un cierto grado de formación de pigmento (AOC1B).

La mayoría de los pacientes con AOC1 son heterocigóticos mixtos, con alelos mutantes paternos y maternos diferentes. Las mutaciones en el gen *TYR* están distribuidas por distintas regiones de la secuencia codificadora, lo que indica que la proteína codificada posee múltiples dominios funcionales.

- **Subtipo 1A:** es la forma más frecuente y severa de albinismo. La enzima tirosinasa es inactiva y no se produce melanina, lo que conduce a individuos con el pelo blanco, piel muy clara y graves alteraciones visuales.
- **Subtipo 1B:** la enzima es mínimamente activa y se produce una pequeña cantidad de melanina. Su fenotipo está influido por la raza y los patrones familiares, presentando un grado variable de pigmentación. Suelen presentar un cabello rubio oscuro, de color marrón claro amarillo o incluso naranja, así como una tez más oscura pero blanca.<sup>15</sup>

### 1. ETIOPATOGENIA

El gen *TYR*, responsable del AOC1, se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q14.3) y codifica la enzima tirosinasa, responsable de la primera etapa en la producción de melanina. Específicamente convierte el aminoácido tirosina a otro compuesto denominado dopaquinona, que posteriormente será transformado en melanina por medio de una serie de reacciones químicas adicionales en la piel, los folículos pilosos, el iris y la retina.<sup>16</sup>

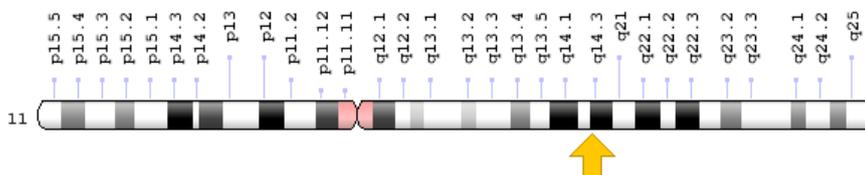


Figura 5. Localización cromosómica del gen *TYR* (11q14.3).<sup>16</sup>

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen *TYR* en las personas con albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1). Los análisis de DNA de pacientes con AOC1A revelaron un gran número de mutaciones diferentes del gen *TYR*, que comprenden sustituciones de un aminoácido, introducción de un codón de terminación, modificación del marco de lectura, del sitio de corte y empalme del mRNA y deleciones.

La mayoría de estas mutaciones eliminan la actividad de la tirosinasa, impidiendo la producción de melanina por parte de los melanocitos. Estas mutaciones causan la forma de **albinismo oculocutáneo denominado tipo 1A** (OCA1A) o clásicamente tirosinasa negativo. Las personas afectadas tienen el pelo blanco, ojos de color claro, y una piel muy pálida que no se broncea con el paso del tiempo.

El OCA1A tiene una prevalencia mundial estimada de 1-9 / 100 000 habitantes. Es el tipo de albinismo más frecuente en personas de origen caucásico no hispano. Por ejemplo, la prevalencia de OCA1A en Irlanda del Norte se estima en 1 / 10.000. La mayoría de los individuos con albinismo oculocutáneo tienen OCA1A.

Otras mutaciones en el gen *TYR* reducen, pero no anulan la actividad de tirosinasa. Estas mutaciones, que permiten cierta producción melanina, causan el **albinismo oculocutáneo tipo 1B** (OCA1B). Las personas afectadas también nacen con el pelo blanco, ojos claros y piel pálida, pero el pelo y el color de los ojos a menudo se oscurece con el tiempo y la piel puede broncearse. La frecuencia de OCA1B es desconocida.<sup>15</sup>

## 2. CLÍNICA

En el **AOC1A** o AOC tirosinasa negativo clásico, los pacientes son totalmente incapaces de sintetizar melanina en la piel, en el pelo y los ojos, lo que causa el fenotipo “albino” característico.

Las personas afectadas nacen con pelo y piel blancos, y no se observa ninguna modificación a medida que maduran. El fenotipo es siempre el mismo en todos los grupos étnicos y a cualquier edad.

### - Síntomas dermatológicos:

- La **piel** aparece blanca desde el nacimiento, sin ninguna lesión pigmentada, aunque pueden observarse nevos amelanóticos.

Los pacientes no se broncean con la exposición solar y si no se protegen adecuadamente, aparece queratosis solar, es decir, la piel se vuelve dura y rugosa. Tienen un riesgo incrementado de desarrollar carcinomas basales y de células escamosas (los melanomas no son habituales).

- El **pelo** es de color blanco, aunque puede presentar un ligero tinte amarillo por la desnaturalización de la proteína capilar relacionada con la exposición a la luz solar o con el uso de champú.<sup>17</sup>



Figura 6. Apariencia de individuo con AOC1A.<sup>9</sup>

- Síntomas oftalmológicos:

- El **iris** es diáfano y translúcido y da lugar a aspecto de “ojos rosados” en una fase temprana de la vida y, a menudo, se torna de color gris-azulado con el transcurso del tiempo.



Figura 7. Iris translúcido en un individuo con albinismo.<sup>18</sup>

- **Fondo de ojo:**

- Falta de pigmento con grandes vasos coroideos llamativos.
- Hipoplasia de los vasos que forman las arcadas perimaculares.
- Puede existir hipoplasia foveal y del nervio óptico.<sup>19</sup>

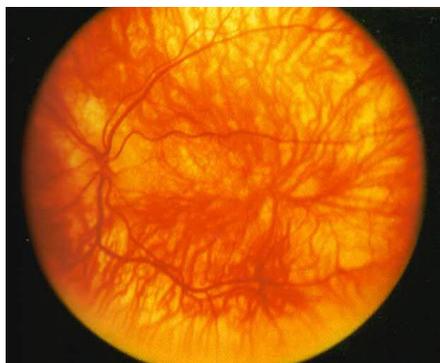


Figura 8. Fondo de ojo de individuo con OCA1A.<sup>19</sup>

- La **agudeza visual** suele ser inferior a 6/60 (0,1), si bien puede variar de 20/100 a 20/400 en relación con una hiperplasia foveal.
- Los **errores de refracción** son frecuentes y a menudo se da un estrabismo alternante.
- El **nistagmus** puede estar presente al nacer o desarrollarse en los primeros 3 o 4 meses de vida. Posteriormente sigue presente, pero suele ralentizarse tras la infancia y es menos apreciable cuando una persona está relajada y bien descansada, si bien aumenta con la iluminación brillante. Suele ser pendular y horizontal.
- El **quiasma** tiene un número disminuido de fibras nerviosas no cruzadas. Además, existen radiaciones ópticas anormales desde el cuerpo geniculado lateral a la corteza occipital.<sup>17</sup>

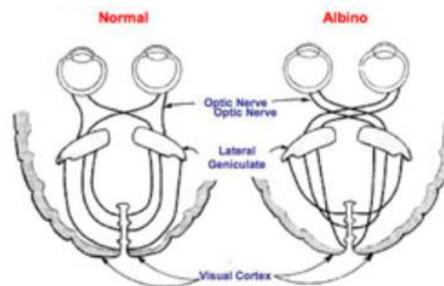


Figura 9. Decusación anómala y excesiva de las fibras de la vía óptica visual.<sup>20</sup>

El fenotipo **AOC1B** puede variar entre la pigmentación mínima del pelo y una pigmentación casi normal del pelo y la piel para la composición genética y el origen del individuo. En la mayoría de las personas con AOC1B, la pigmentación melánica del pelo y la piel aumenta progresivamente durante la primera o segunda década de la vida. Al nacer el individuo la cantidad de este pigmento es escasa o nula. Sin embargo, la cantidad de pigmento que puede sintetizarse y la edad a partir de la cual este pigmento se acumula puede variar ampliamente.<sup>10</sup>

- Síntomas dermatológicos:

- La **piel** permanece de color blanco cremoso desde el nacimiento, pero es posible la aparición de bronceado junto con pecas y nevos pigmentados.

En algunos pacientes, el grado moderado de actividad tirosinasa residual puede producir una **pigmentación cutánea** casi normal, lo que a veces hace que el médico pase por alto anomalías pigmentarias cutáneas poco visibles y establezca el diagnóstico erróneo de albinismo ocular.

Con el tiempo, la piel se vuelve dura y rugosa si no se protege del sol. Los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas basales y escamosos; sin embargo, los melanomas no son habituales.

- El color del **pelo** pasa inicialmente de amarillo claro a rubio claro o rubio dorado, como resultado de la síntesis residual de feomelanina, y con el tiempo, puede volverse rubio oscuro o castaño en los adolescentes y los adultos.

Muchos individuos con AOC1B adquieren un color bronceado tras la exposición al sol, pero con mayor frecuencia sufren quemaduras solares sin broncearse. En la piel de individuos con pelo y piel afectados aparecen lesiones pigmentadas (lunares, efélides y lentigos). Las pestañas pueden ser más oscuras que el cuero cabelludo y las cejas.



Figura 10. Apariencia de individuo con OCA1B.<sup>9</sup>

- Síntomas oftalmológicos:

- El color del **iris** es azul al nacer y puede cambiar a marrón o pardo-verdoso en el tercio interno o permanecer sin cambios. La transluminación del globo ocular puede revelar la presencia de pigmento en el iris.
- La hipopigmentación del **fondo de ojo** es variable.
- La **agudeza visual** suele estar afectada por hipoplasia de la fovea y varía desde 20/100 a 20/200.
- El **nistagmo** suele ser visible al nacer, pero en otros casos no lo es hasta los 3 o 4 meses de edad; posteriormente sigue presente a lo largo de la vida, pero se ralentiza con la edad y suele ser más detectable en momentos de estrés, ira o cansancio.<sup>21</sup>

Una variación de AOC1B es el **fenotipo termosensible**. Este fenotipo se asocia con una mutación termosensible de la tirosinasa, que pierde actividad a una temperatura superior a los 35°C. Por tanto, la síntesis de melanina se ve afectada en las zonas más calientes de cuerpo (por ejemplo, el cabello y el vello axilar permanecen blancos), mientras que se conserva en las zonas más frías del cuerpo (como el vello de brazos y piernas). La piel permanece de color blanco y no se broncea.<sup>10</sup>

## II. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO TIPO 2 (AOC2)

El albinismo oculocutáneo tipo 2, también llamado tirosinasa positivo, se hereda con un patrón autosómico recesivo. Sin embargo, en este caso el gen afectado, **OCA2**, se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 (15q). Las mutaciones en este gen permiten una pequeña actividad de la tirosinasa, por lo que estos individuos producen cantidades mínimas de melanina, y pueden tener el cabello de color rubio muy claro a marrón, además del iris azulado que cambia a gris o verdoso con el paso del tiempo.

Es la forma más frecuente de albinismo generalizado con una prevalencia estimada de 1/38.000-1/40.000 en la mayoría de poblaciones del mundo. Sin embargo, se ha detectado una prevalencia de hasta 1/1.500-3.900 en algunas poblaciones africanas; o de hasta 1/10.000 en la población afroamericana.<sup>22</sup>

Como curiosidad, se ha detectado una frecuencia relativamente elevada de AOC2 (de 1/28 a 1/6.500) en ciertas comunidades aborígenes del sudoeste de EEUU (población Hopi) del sur de México, del este de Panamá (población Kuna) y del sudoeste de Brasil.<sup>18</sup>

### 1. ETIOPATOGENIA

Las mutaciones del gen **OCA2** son responsables del AOC2, que se observa en todo el mundo, aunque es más frecuente entre los africanos y los afroestadounidenses, así como en ciertas poblaciones aborígenes norteamericanas.

El gen **OCA2**, anteriormente llamado el gen P, situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q12-q13.1) codifica la proteína P. Actualmente se desconoce la función exacta de la proteína P, aunque sabemos que resulta esencial para la pigmentación normal y es probable que participe en la producción de melanina. Además, se cree que esta proteína también puede contribuir a regular el pH de los melanosomas.

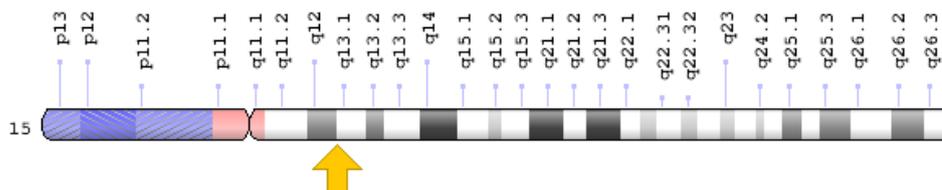


Figura 11. Localización cromosómica del gen OCA2 (15q12-q13.1).<sup>23</sup>

Se han identificado más de 80 mutaciones en el gen OCA2 en las personas con albinismo oculocutáneo tipo 2.

- La mutación más frecuente se sitúa en un alelo con una deleción de 2,7 kb, se calcula que es responsable de 60-90% de los alelos OCA2 mutantes y se asocia con el mismo haplotipo, lo que indica un origen común. Se ha estimado que esta mutación aislada es la causa del 25-50% de todos los alelos mutantes entre los afroestadounidenses.

- Otras mutaciones del gen OCA2, incluyendo cambios de pares de bases y pequeñas deleciones, son más frecuentes en otras poblaciones.

La importancia de estas mutaciones reside en la importancia del producto del gen OCA2, una proteína transmembrana cuya función, en buena medida desconocida, tiene que ver con la formación de los melanosomas, los orgánulos subcelulares que sintetizan y acumulan la melanina. Aunque la función precisa de esta proteína es desconocida, diversos estudios han descrito posibles papeles en el mantenimiento del pH intramelanosomal adecuado.<sup>23</sup>

Los pacientes con OCA2 tienen melanocitos que aún producen pequeñas cantidades de melanina, pero es principalmente feomelanina amarilla, por lo que la pigmentación de la piel y el pelo varía de mínima a casi normal.

Además de las mutaciones en el gen OCA2, las alteraciones en otro gen denominado MC1R, situado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q24.3), pueden cambiar el aspecto de las personas con albinismo oculocutáneo tipo 2. Este gen ayuda a regular la producción de melanina y es responsable de alguna variación normal en la pigmentación. Las personas con cambios genéticos, tanto en el gen OCA2, como en el gen MC1R, tienen muchas de las características habituales de albinismo oculocutáneo tipo 2, incluyendo los ojos de color claro y problemas de visión. Sin embargo, por lo general tienen el pelo rojo en lugar del habitual color amarillo, rubio o castaño claro visto en este fenotipo.<sup>24</sup>

El albinismo oculocutáneo tipo 2 también se produce en un pequeño número de personas con síndrome de Prader-Willi.

## 2. CLÍNICA

El espectro del fenotipo de OCA 2 varía desde pigmentación casi ausente a pigmentación casi normal. Las personas afectadas nacen casi sin pigmentación y tiende a desarrollarse con la edad. Se desconoce el mecanismo y la intensidad de la acumulación del pigmento depende de la raza. Al madurar, mejora la agudeza visual.

- Síntomas dermatológicos:
  - o La **piel** es de color blanco cremoso al nacer y, aunque puede oscurecerse con el tiempo, no se modifica tras la adolescencia. No se observa pigmentación cutánea generalizada, y la exposición al sol no produce bronceado.

A menudo aparecen **lesiones pigmentadas** tales como nevus y léntigos, ya que los melanocitos cutáneos de estos individuos permanecen sensibles a los cambios inducidos por las radiaciones ultravioletas en una fase temprana de la vida y conservan un cierto grado de capacidad de sintetizar melanina en una fase posterior.

Este hecho proporciona solidez a la teoría de la existencia de una susceptibilidad genética particular, puesto que estas lesiones no se observan en todas las familias con AOC2.

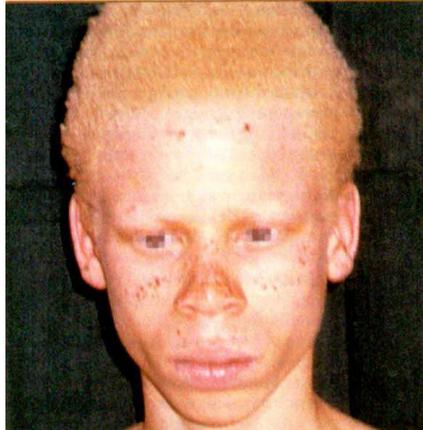


Figura 12. Apariencia de individuo con OCA2.<sup>9</sup>

Al mismo tiempo, la presencia de efélides se relaciona con un riesgo más bajo de cáncer de piel que su ausencia en los albinos sudafricanos, probablemente debido a que la capacidad de generar efélides implica una mayor capacidad de producir pigmento y, por lo tanto, una mayor protección contra las radiaciones UV. Estos pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar carcinomas basales y de células escamosas, pero los melanomas no son habituales.

Asimismo, la exposición al sol puede tener como consecuencia la aparición de queratosis solar, es decir, la piel se vuelve dura y rugosa.

- La pigmentación del **pelo** es variable según la raza del individuo:
  - En personas de raza blanca, la cantidad de pigmento capilar presente al nacer o que se sintetiza con el tiempo es mínima en los europeos del norte (en particular, los escandinavos) y moderada en los europeos del sur o en las personas de origen mediterráneo.

El pelo puede presentarse apenas pigmentado al nacer, de color amarillo claro o rubio, o más pigmentado con un rubio definido, rubio dorado o incluso color rojo.

- El fenotipo es distinto en los africanos y afroestadounidenses. Al nacer, el pelo es amarillo y conserva ese color durante toda la vida, aunque puede tornarse algo más oscuro. En las personas mayores, el pelo puede aclararse, lo que probablemente represente el encanecimiento normal relacionado con la edad.<sup>22</sup>

- Síntomas oftalmológicos:

- El color del **iris** puede ser azul o marrón oscuro con grados variables de translucencia del iris, de tal manera que el grado de translucencia del iris es proporcional a la cantidad de pigmento presente.
- La hipopigmentación del **fondo de ojo** es variable.

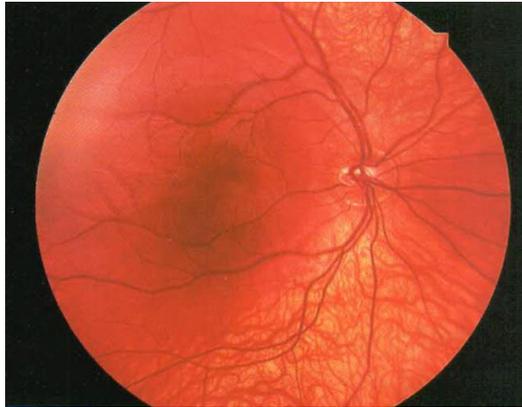


Figura 13. Fondo de ojo de individuo con AOC2.<sup>20</sup>

- La **agudeza visual** suele estar afectada por hipoplasia de la fovea y varía entre 20/60 y 20/100, aunque no empeora con el tiempo.
- La mayoría de niños desarrollan **nistagmo** antes de los 3-4 meses de edad; puede comenzar como un movimiento rápido, pero, por lo general, se ralentiza en el tiempo.
- **Estrabismo** y falta de atención visual suelen estar presentes en los primeros seis meses de vida.<sup>25</sup>

### III. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO TIPO 3

Las mutaciones en el gen TYRP1 dan lugar al albinismo oculocutáneo tipo 3 (OCA3). Se caracteriza por su herencia autosómica recesiva (AR).

El AOC3 se describió inicialmente en la población africana, donde es especialmente frecuente; sobre todo en Nueva Guinea y Sudáfrica (1/8.500 individuos). También se ha identificado recientemente en varias poblaciones de ascendencia asiática, incluyendo China y Japón, así como en individuos asiáticos de la India y del norte de Europa. Su prevalencia es aún desconocida.<sup>14</sup>

Situado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p23), el gen TYRP1 codifica la proteína relacionada con la tirosinasa 1, encargada de estabilizar la tirosinasa, además de determinar la forma de los melanosomas.

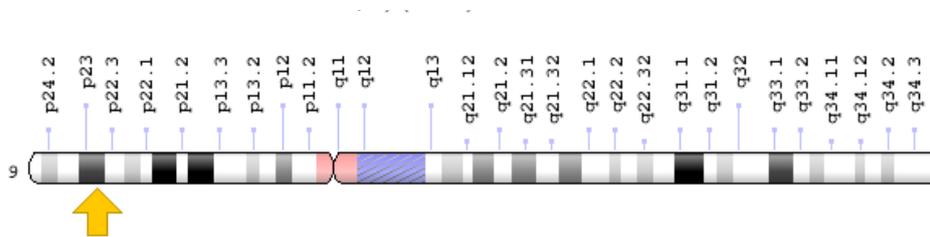


Figura 14. Localización cromosómica del gen TYRP1 (9p23).<sup>26</sup>

La mayoría de las mutaciones en el gen TYRP1 dan lugar a la codificación de una versión anormalmente corta, no funcional, de la proteína relacionada con la tirosinasa-1.

- La mutación más frecuente afecta al aminoácido serina en la posición 166 y lo intercambia por el aminoácido treonina (Ser166Tre)
- La otra mutación conocida (368delA) elimina un nucleótido en el gen TYRP1.<sup>26</sup>

Los rasgos clínicos de este trastorno son generalmente leves, incluyendo las anomalías visuales, como el nistagmo y la fotofobia, que son frecuentemente indetectables.

Los individuos afectados suelen presentar uno de estos dos fenotipos:

- **AOC rojizo (ROCA):** se caracteriza por un color de piel rojo bronce, iris azul o marrón y pelo de color rojo bermejo.
- **AOC marrón (BOCA):** se caracteriza por un color de piel de claro a marrón o tostado y un pelo entre claro y marrón.

En los casos poco frecuentes de pacientes no africanos, es más frecuente un color de pelo rojizo. Se describió el caso de una chica japonesa con OCA3 que presentaba pelo rubio y piel clara (con una pequeña mancha mongólica), capaz de broncearse y sin nistagmo.<sup>27</sup>

#### IV. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO TIPO 4

El albinismo oculocutáneo tipo 4 (OCA4) parece tener su origen en el gen SLC45A2, también llamado MATP, que se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p13.2). Es de herencia autosómica recesiva.

Con una prevalencia mundial estimada de 1/100.000, es el tipo de albinismo más frecuente en Japón (24% de los casos de albinismo). Fue inicialmente identificado en un individuo de origen turco y también se ha encontrado en poblaciones asiáticas (Japón, Corea e India, sobre todo), del norte de Europa y en algunas poblaciones marroquíes.<sup>14</sup>

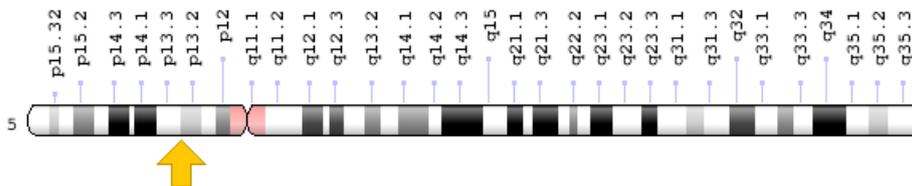


Figura 15. Localización cromosómica del gen SLC45A2 (5p13.2).<sup>28</sup>

Aunque se desconoce con precisión su función, se cree probable que participe en la producción de melanina además de transportar algunas moléculas necesarias para la función normal de los melanosomas. Ciertos polimorfismos en el gen SLC45A2 pueden estar asociados con diferencias normales en la piel, el pelo y la coloración de los ojos.

Hasta la fecha han sido identificadas hasta 20 mutaciones en el gen SLC45A2 que reducen o eliminan la función de la proteína relacionada con la tirosina y, por lo tanto, interfieren con la síntesis de melanina.

- La mutación más frecuente reemplaza un residuo ácido aspártico por asparragina en la posición 157 de la proteína (Asp157Asn). Es la mutación más frecuente en la población japonesa.
- Otras mutaciones, incluyendo cambios individuales en los aminoácidos y deleciones o inserciones de material genético en el gen SLC45A2 también se han encontrado en varias poblaciones de todo el mundo.<sup>28</sup>

Se observó cierta similitud fenotípica entre OCA2 y OCA4, dado que en ambos trastornos se produce una cantidad de pigmento similar. Para su diagnóstico, por tanto, no son suficientes los datos clínicos, sino que es necesario recurrir a pruebas de genética molecular.

Puede encontrarse un amplio rango de fenotipos clínicos:

- Síntomas dermatológicos:

- La **piel** aparece hipopigmentada desde el nacimiento, con un color blanco cremoso. Con el tiempo y la exposición solar puede aparecer queratosis solar y aumento del riesgo tanto de carcinoma basocelular como de carcinoma escamoso. Los melanomas no son frecuentes.
- El color del **pelo** en los recién nacidos varía desde blanco plateado a amarillo claro, aunque puede oscurecerse ligeramente con el tiempo.



Figura 16. Niña de origen japonés con albinismo oculocutáneo tipo 4.<sup>29</sup>

- Síntomas oftalmológicos: los cambios visuales no son progresivos y suelen estabilizarse tras la niñez.

- El color del **iris** puede variar de azul a marrón.
- El nistagmo puede no estar presente desde el nacimiento y desarrollarse posteriormente entre los 3-4 meses de edad. Frecuentemente comienza como un movimiento rápido para ralentizarse posteriormente.
- Estrabismo alternante y visión estereoscópica reducida.
- La hipoplasia foveal está asociada con una reducción de la agudeza visual (la mayoría se encuentran en el rango de 20/100 a 20/200).
- La fotofobia es común.

En conclusión, el AOC4 tiene una amplia variedad de presentaciones clínicas, aunque en conjunto no es potencialmente mortal y suele permanecer estable tras la infancia.<sup>30</sup>

## V. SÍNDROMES ASOCIADOS AL ALBINISMO

Debe tenerse en cuenta que el albinismo oculo-cutáneo también es un componente de al menos otros 3 síndromes que combinan hipopigmentación con diversas alteraciones orgánicas:

1. **Síndrome de Hermansky-Pudlak** (los genes afectados son HPS1 y HPS4)
2. **Síndrome de Chédiak-Higashi** (el gen afectado es LYST).
3. **Síndrome de Griscelli-Prunieras** (asociado a alteraciones en los genes MYO5A, RAB27A y MLPH).

Los síndromes de albinismo asociados con manifestaciones sistémicas son secundarios a defectos enzimáticos de la biosíntesis de la melanina, secundarios a su vez a alteraciones de los melanosomas, defectos del transporte intracelular o alteración de proteínas esenciales para la biosíntesis de melanina.

### SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK (HPS)

El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es raro, excepto en la isla caribeña de Puerto Rico, donde existe una incidencia de 1/1.800. Se calcula que, en conjunto, uno de cada 59 habitantes es portador del **gen HPS**, aunque esta frecuencia aumenta hasta 1/21 en el norte de la isla y 1/36 en la zona centro-sur.<sup>5</sup>

Hasta la fecha hay descritos nueve subtipos. Su patogenia se basa en la existencia de una alteración en la formación de los melanosomas (macromelanosomas) y cuerpos densos plaquetarios, lo que tiene como consecuencia que los pacientes, además de presentar albinismo, tengan una predisposición al sangrado de vasos sanguíneos pequeños (sobre todo cutáneos o cerebrales).

Aproximadamente el 50% de los pacientes pueden presentar en su evolución problemas a diversos niveles: pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial), intestinal (colitis granulomatosa), renal (insuficiencia renal), o cardíaco (miocardiopatía). Su pronóstico no es muy bueno, llegando a producir la muerte a edades tempranas.<sup>31</sup>



Figura 17. Paciente con Síndrome Hermansky-Pudlak que falleció como consecuencia de la fibrosis pulmonar.<sup>9</sup>

## SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI (SCH)

El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno genético relativamente raro (con prevalencia desconocida) de herencia autosómica recesiva, que afecta a múltiples órganos del cuerpo.

El origen de este síndrome se encuentra en la mutación del gen CHS, situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42.1-q42.2), que codifica para la proteína LYST de función aún desconocida. Esta alteración genética condiciona el déficit de células NK y la aparición de inclusiones lisosomales características en las células polinucleares.

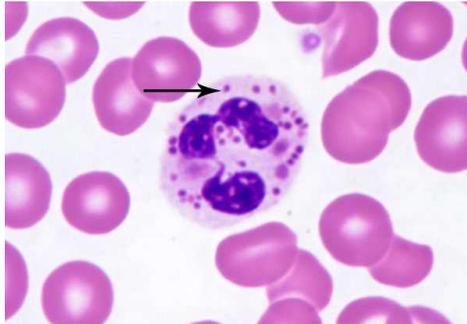


Figura 18. Células con inclusiones características de síndrome de Chédiak-Higashi. Disponible en: [http://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/blood\\_cells/chediak-higashi\\_syndrome.aspx](http://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/blood_cells/chediak-higashi_syndrome.aspx)

Todo ello condiciona la aparición de anemia, hepatomegalia, predisposición a las infecciones (sobre todo piógenas cutáneas y respiratorias) y desarrollo de tumores linfáticos a largo plazo.

Aparece de forma característica una combinación de albinismo oculocutáneo con hipopigmentación cutánea, cabello rubio plateado, anemia, hepatoesplenomegalia e hipertrofia ganglionar. Tiene un pronóstico poco favorable.<sup>32</sup>



Figura 19. Apariencia característica individuo con síndrome de Chédiak-Higashi. Disponible en: <http://trabalhodebiologia2016.blogspot.com.es/2016/05/sindrome-de-chediak-higashi.html>

## SÍNDROME DE GRISCELLI-PRUNIERAS (SGP)

El síndrome de Griscelli-Prunieras (SGP) es una rara enfermedad de herencia autonómica recesiva que se presenta con albinismo parcial.

Clínicamente, todos los pacientes presentan hipopigmentación cutánea, fotosensibilidad y un cabello gris-plateado característico.<sup>33</sup>



Figura 20. Paciente con síndrome de Griscelli-Prunieras con fenotipo característico (piel bronceada, pelo y cejas plateadas).<sup>34</sup>

Se han descrito tres tipos en base a sus características genéticas y moleculares:

- **SGP tipo 1:** mutación en el gen MYO5A, localizado en el cromosoma 15q21, que codifica la miosina Va, reguladora del transporte de melanina a las organelas de los melanocitos y neuronas. Cursa con albinismo parcial y trastornos neurológicos causados por el depósito patológico de melanina en el tejido neuronal.
- **SGP tipo 2:** mutación del gen Rab27A, localizado también en el cromosoma 15q21, que codifica para una GTPasa que interviene en el transporte de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos, y en la correcta degranulación citotóxica de los linfocitos NK. Los individuos afectados presentan un defecto en la función citotóxica de los linfocitos N con infecciones bacterianas de repetición y síndrome hemofagocítico.
- **SGP tipo 3:** Se han identificado dos mutaciones distintas en el gen MLPH (cromosoma 2q37.3) y en el gen MYO5A (cromosoma 15q21). Es la forma más benigna de la enfermedad y se caracteriza por albinismo parcial sin afectación inmune ni neurológica acompañantes.<sup>35</sup>

El pronóstico viene determinado por la afectación sistémica y el tratamiento difiere considerablemente entre las diferentes formas de la enfermedad.

## B. ALBINISMO OCULAR

El **albinismo ocular** (OA: Ocular Albinism) es un trastorno genético poco frecuente de herencia recesiva ligado al cromosoma X (XLOA/OA1) que afecta principalmente a los ojos, mientras que el pelo y la piel suelen presentar aspecto normal.

Es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada entre 1/60.000-1/150.000 entre los recién nacidos varones vivos. En algunos lugares, la prevalencia aumenta hasta 1/50.000 (por ejemplo, EE.UU.) o hasta 1/60.000 (Dinamarca).

Existe un tipo de albinismo ocular menos frecuente de herencia autosómica recesiva que algunos estudios recientes interpretan como una variación del albinismo oculocutáneo, de tal manera que estos individuos pueden tener alteraciones leves de la pigmentación del pelo y de la piel.<sup>36</sup>

### I. ETIOLOGÍA

El OA1 está causado por una mutación en el gen GPR143 (también llamado OA1) que codifica para la proteína G 143 localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.3).

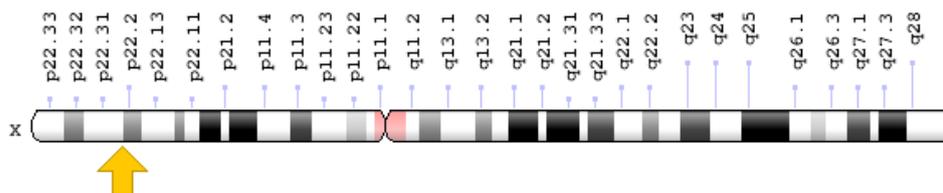


Figura 21. Localización cromosómica del gen GPR143.<sup>37</sup>

Puesto que el gen afectado se encuentra en el cromosoma X y se hereda de forma recesiva, los individuos afectados suelen ser varones. De esta manera, los hombres afectados no transmitirán la mutación a sus hijos varones, aunque todas sus hijas serán portadoras (no padecerán la enfermedad). Las mujeres portadoras tienen un 50% de posibilidades de transmitir la mutación a su descendencia, sea masculina o femenina; sin embargo, sólo los hijos varones con la mutación padecerán la enfermedad.

Se considera que los pocos casos en los que las mujeres mostraron los mismos fenotipos que los varones fueron debidos a una mutación homocigota en GPR143, a la monosomía parcial del cromosoma X o a la inactivación del cromosoma X.

### II. PATOGENIA

La proteína GPR143 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que se expresa exclusivamente en los melanocitos y en el epitelio pigmentario retiniano (RPE).

A diferencia de otros GPCRs, GPR143 no está localizado en la superficie celular, sino que se encuentra exclusivamente en las membranas de organelas intracelulares como lisosomas tardíos y melanosomas. Forma parte de la vía de señalización intracelular que controla el crecimiento y maduración de los melanosomas.

La mutación del gen GPR143 produce una alteración en su estructura, que se traduce en el acúmulo de melanosomas anormalmente grandes dentro de la célula, lo que conduce a una disminución de la pigmentación y la formación de premelanosomas aberrantes ampliados que albergan estructuras fibrilares desorganizadas con proteínas de melanosomas maduros y lisosomas en su membrana.<sup>37</sup>

### III. CLÍNICA

Característicamente, las mujeres portadoras son asintomáticas y tienen una visión normal, aunque pueden mostrar una translucencia parcial del iris, punteado macular, áreas diseminadas de despigmentación en la periferia media y nistagmo infantil.

Esto es debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X, que produce grados variables de hipopigmentación ocular y cutánea. En este sentido, las hembras heterocigotas son consideradas mosaicos.

Los hombres afectados muestran:

- **Color del iris** translúcido.
- **Hipoplasia foveal:** disminución o ausencia de mancha foveal con reflejo foveal ausente, de tal manera que los vasos retinianos se extienden a través de la fovea avascular. Se han encontrado individuos con hipoplasia foveal como único signo de la enfermedad.
- **Hipopigmentación del fondo del ojo:** aparece como consecuencia de una concentración reducida de melanina en el epitelio pigmentario de la retina (sobre todo en la periferia), lo que nos permite observar los vasos coroideos.



Figura 22. Fondo de ojo de individuo con albinismo ocular. Disponible en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0oftalmol--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-1l--11-es-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASH011e51d0d7056dfab3738f3c.28.fc>

- Decusación anómala de los nervios ópticos: viene determinada por un cruce excesivo de las fibras retino-estriadas en el quiasma óptico.
- **Nistagmo infantil**: el nistagmo más frecuente es pendular (oscilación sinusoidal de fase lenta en ambas direcciones sin movimiento correctivo posterior). Suele desarrollarse durante los 3 primeros meses de vida y precederse de un periodo previo (entre dos y ocho semanas después del nacimiento) en el que se observa contacto visual y fijación pobre de la mirada. Con el tiempo tiende a disminuir, aunque raramente desaparece por completo.
- La **agudeza visual** suele estar entre 20/40 y 20/200 y, aunque puede mejorar en la infancia, se mantiene estable durante toda la vida.
- Clínicamente, la mayoría de pacientes tienen hipersensibilidad a la luz (fotodisforia), errores de refracción (hipermetropía y astigmatismo, sobre todo), estrabismo y visión binocular ausente o reducida.

Sin embargo, ninguno de los hallazgos anteriores es específico del albinismo ocular y el diagnóstico puede llegar a ser difícil en los hombres rubios procedentes del norte de Europa con una agudeza visual central mínimamente reducida.

- La **piel** y el **pelo** no suelen estar afectados, aunque puede aparecer una ligera hipopigmentación en comparación con otros individuos del mismo origen étnico, especialmente con los hermanos masculinos no afectados.
- Algunos varones tienen manchas de hipopigmentación irregulares en las extremidades, pero no se detectan clínicamente.
- Sin embargo, el albinismo ocular es menos grave en pacientes con pigmentación de la piel constitutiva oscura que en los que la tienen más clara.<sup>36</sup>

## C. TERAPIA ACTUAL

Dado que no existe ningún tratamiento definitivo para el albinismo, el manejo estándar está orientado a aliviar los síntomas, cuidar la visión y prevenir el daño solar (envejecimiento prematuro y cáncer de piel).

Los individuos con albinismo deben ser valorados, desde el nacimiento, por un **equipo multidisciplinar** formado por pediatras, oftalmólogos, dermatólogos, psicólogos y asistentes sociales. De esta manera, recibirán apoyo psicológico, información sobre su enfermedad y podrán aprender nuevas estrategias, así como actitudes positivas y habilidades que otros individuos con problemas de visión ya manejan.

Del mismo modo, aquellas personas con antecedentes familiares de albinismo pueden optar a recibir **consejo genético**, destinado a informar sobre el riesgo de aparición o recurrencia de la enfermedad, así como a estimar la probabilidad de transmitir el trastorno a su descendencia.<sup>38</sup>

Dentro de las medidas generales, destacar la existencia de diversas asociaciones de ayuda a individuos con albinismo y sus familias, entre ellas “ALBA” en España u “OLA” en América latina. Su propósito es orientar, informar y apoyar tanto a la familia como al propio individuo con albinismo sobre la enfermedad, sus consecuencias y actuación a seguir. En resumen:

- Como grupo de apoyo, trata de orientar a las familias sobre los pasos a seguir durante el desarrollo de la enfermedad: especialistas a los que acudir, solicitud de ayudas al gobierno... así como apoyo psicológico tanto a los individuos albinos como a sus familias. En este sentido, cobran gran importancia sus reuniones donde tratan de intercambiar experiencias y aprender los unos de los otros.
- Como orientación de la sociedad, las asociaciones realizan conferencias y charlas periódicas en las que tratan de normalizar y desestigmatizar la enfermedad, fomentando una actitud natural y rechazando la discriminación. Igualmente tratan de concienciar a los profesionales sanitarios sobre la creación de protocolos de actuación que faciliten la detección precoz de esta enfermedad.<sup>39</sup>

---

## I. TRATAMIENTO DERMATOLÓGICO

Debido a la hipopigmentación cutánea, los individuos albinos son muy susceptibles a las radiaciones ultravioleta y, por lo tanto, muy propensos a sufrir quemaduras solares tras una breve exposición al sol; sin embargo, el enrojecimiento cutáneo es variable según el grado de pigmentación residual que posean.<sup>10</sup>

A largo plazo, la exposición solar sin protección cutánea previa determina un aumento de riesgo de aparición tanto de queratosis solar como de carcinomas basocelulares y escamoso, siendo infrecuente la aparición de melanoma.

Por lo tanto, debe evitarse la exposición directa a los rayos ultravioleta. Entre las medidas generales que podemos adoptar se encuentran:

- Usar prendas de ropa de manga larga, tela tupida y colores opacos.
- Usar sombreros de ala ancha que proporcionen sombra a toda la cara, incluidas las orejas y laterales de la cara (tener en cuenta que las gorras o viseras convencionales no protegen estas dos últimas zonas).
- Usar gafas de sol con filtros que ofrezcan protección 100% contra los rayos UVA y UVB.
- Aplicar protector solar cutáneo y labial de alto factor de protección varias veces al día (tener en cuenta que nunca se alcanzará una protección del 100%) incluso en días de niebla o nieve (sobre todo a gran altitud donde se intensifican los rayos UVB)
- Evitar exposiciones prolongadas, sobre todo en las horas centrales del día (10 a.m.- 4 p.m.)
- Evitar lámparas y cámaras de luz ultravioleta (solárium).<sup>39</sup>

---

## II. TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO

El segundo pilar fundamental del manejo conservador del albinismo está relacionado con el cuidado visual, cuya importancia radica en la limitación funcional a la que se encuentran sometidas estas personas.

Es recomendable que todo individuo con albinismo acuda a revisiones periódicas optométricas / oftalmológicas. De esta manera, se detectará y tratará cualquier trastorno visual de forma precoz, lo que ha demostrado tener un impacto positivo en el desarrollo personal del individuo.

Las alteraciones visuales relacionadas con el albinismo repercuten en las actividades básicas de la vida diaria, como vestirse, comer, escribir, comunicarse o interactuar con otros desde la niñez, alterándose de forma importante el rendimiento escolar y la calidad de vida.<sup>38</sup>

Algunas de las medidas conservadoras que pueden mejorar su calidad de vida y fomentar el desarrollo de su autonomía en todos los ámbitos (personal, familiar, escolar, social y laboral) son:

- **Medidas generales:**
  - Ejercicios de rehabilitación visual: consiste en la reeducación de la visión a través del aprendizaje de esquemas de comportamiento visual en que se aproveche el remanente de visión del individuo. Combina principios ópticos básicos y estrategias para aumentar el funcionamiento visual.
  - Iluminación adecuada en espacios interiores: se recomienda colocar la luz sobre el hombro (nunca de frente), sobre todo para leer o hacer algún trabajo manual.
  - Es importante que los padres y maestros trabajen en equipo al considerar los lugares dónde se sitúan los asientos, iluminación y ayudas ópticas en el aula de clase. Similares medidas deben ser consideradas en los puestos de trabajo.
- Usar **gafas de sol** o lentes de contacto oscuras debido a la fotofobia tan importante que pueden llegar a experimentar, así como evitar los ambientes con luz muy intensa o protegerse mediante sombreros.
- **Corrección óptica** de cualquier defecto de refracción (los más frecuentes son astigmatismo, hipermetropía y miopía) mediante gafas o adaptación de lentes de contacto. Permiten obtener la mejor agudeza visual posible y proveen una alternativa estética aceptable.
- Utilizar **ayudas ópticas** tales como lupas (para magnificar la pantalla), telescopios o filtros de absorción selectiva fotocromáticos, que son útiles para evitar el deslumbramiento; los más utilizados son de onda corta y de ámbar oscuro, ya que por sus características similares al espectro natural de los pigmentos del ojo disminuyen la fotofobia y aumentan el confort visual.
- Existe, además la posibilidad de utilizar lentes biópticas, según recomendación de un optometrista u oftalmólogo. Llevan acoplado un pequeño telescopio de tal manera que el individuo puede elegir ver a través del telescopio (largas distancias) o a través de la lente (distancias cortas).



Figura 23. Lentes biópticas.<sup>10</sup>

- **Medidas específicas:**

- Estrabismo: se considera que el ángulo de desviación es menor entre aquellos que presentan nistagmo mínimo comparados con aquellos que presentan nistagmo obvio, quienes tienden a desarrollar desviaciones mayores de 12D.

Es recomendable comenzar el tratamiento con un parche lo más precozmente posible (mejor antes de los seis meses de edad dado que aún no ha finalizado el desarrollo del ojo).

Algunos casos mejoran con el uso de lentes.

La cirugía correctora de los músculos extrínsecos del ojo puede mejorar la apariencia, sin embargo, no puede corregir el excesivo entrecruzamiento de fibras de los nervios ópticos en el quiasma óptico ni mejorar la visión binocular fina, por ende.

En el caso de una esotropía u “ojos cruzados”, la cirugía puede ayudar a la visión expandiendo el campo visual.

- Nistagmo: típicamente pendular, su amplitud tiende a disminuir con el tiempo, detectándose en algunos casos solo como nistagmus latente.

Para controlar el nistagmo, los pacientes desarrollan posiciones compensatorias de cabeza para obtener mejor agudeza visual. Clínicamente existe la posibilidad de cirugía correctora del nistagmo.<sup>40</sup>

## D. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Desde el punto de vista farmacológico, la **nitisinona** podría convertirse, en el futuro, en un tratamiento potencial para las personas con albinismo. Aprobado por la FDA en Estados Unidos para tratar la tirosinemia hereditaria tipo 1, podría ser útil en el albinismo para elevar los niveles de tirosina en el plasma y aumentar la pigmentación del ojo y del pelo y, potencialmente, mejorar su vista. Sin embargo, no existe indicación formal actual en la ficha técnica.<sup>10</sup>

De la misma manera, se han comenzado a realizar ensayos clínicos en humanos para evaluar la eficacia de administración de **L-DOPA** para mejorar las capacidades visuales de las personas con albinismo. Estos ensayos se basan en la evidencia obtenida en estudios con ratones transgénicos albinos, en los que se ha observado que administrando L-DOPA por vía parenteral sus niveles en retina alcanzan los de los ejemplares no albinos, recuperando su capacidad visual.<sup>14</sup>

### I. TÉCNICAS DE SELECCIÓN DE EMBRIONES

La selección de embriones es una técnica de reproducción asistida englobada dentro del llamado “**Diagnóstico Genético Preimplantacional**” (DGP).

Se trata de estudiar determinadas regiones de ADN embrionario para seleccionar aquel que cumple determinadas características y/o eliminar los que portan el defecto congénito que se quiere evitar. Por tanto, la selección de embriones evita que se implanten embriones previamente creados por fecundación in vitro portadores de una anomalía cromosómica hereditaria determinada.

Esta técnica consta de varias etapas:

- Inicialmente, se estimula la ovulación con un tratamiento hormonal. A continuación, se extraen los óvulos de la mujer (bajo anestesia) y el esperma del varón para realizar posteriormente la fecundación in vitro de los óvulos.
- El embrión obtenido se cultiva hasta la fase de blastocisto, momento idóneo para su análisis mediante biopsia por aspirado, mientras que el embrión queda en el incubador, donde se mantendrá en cultivo hasta su transferencia al útero.

La célula en estudio se suele obtener mediante biopsia por aspiración de un embrión de 8 células, ya que, en un momento posterior, las células comenzarán a diferenciarse (algo más de un día tras la fecundación).

- Mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) o la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se estudian la constitución de los cromosomas y se diferencian los embriones sanos de los enfermos.
  - Cuando un embrión humano es defectuoso genéticamente, la pareja puede donarlo para investigación o simplemente desecharlo.

- Tras seleccionar el embrión sano (no portador del defecto genético), dos días después se realiza la implantación en el útero.
  - o Si existen embriones sobrantes y no son defectuosos, se congelan para otro ciclo, por si en este no se consigue un embarazo.

El DGP no está exento de error (5% de los casos). Por ello, si se consigue el embarazo se recomienda realizar un diagnóstico prenatal (biopsia corial o amniocentesis).

La selección embrionaria mediante DGP empezó a aplicarse en la década de los 90 como una opción para las parejas con un alto riesgo de transmitir anomalías genéticas a sus hijos.

En España existen tres requisitos indispensables para realizar un diagnóstico genético preimplantacional al embrión. Se deben cumplir:

- Que el embrión pueda contener una enfermedad de aparición temprana.
- Que la enfermedad a detectar no sea curable en la actualidad.
- Y que la enfermedad sea potencialmente mortal.

Cualquier tipo de enfermedad que no cumpla estos tres requisitos debe recibir la aprobación de un Comité de Bioética y ser aprobado por este antes de poder realizar el DGP.<sup>41</sup>

Actualmente, y según la vigente Ley de Reproducción Asistida, la selección de embriones está indicada en los siguientes casos:

1. Portadores de enfermedades genéticas hereditarias (como el albinismo). De esta manera podemos interrumpir la transmisión de la enfermedad a futuras generaciones.
2. Con el propósito de curar a un hermano enfermo (siempre bajo control y autorización de la **Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida**).
3. Fracasos previos en fecundación in vitro
4. Maternidad tardía (permite transferir embriones exentos de anomalías cromosómicas, muy frecuentes a partir de los 35 años).
5. Abortos de repetición. (Se estima que en un 50% de los casos, la causa está en el embrión).<sup>42</sup>

En los últimos años, las herramientas **CRISPR-Cas9** (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) de edición genética han revolucionado la Biología y la Biomedicina. Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, pioneras en el desarrollo de esta técnica, recibieron el Premio Princesa de Asturias de Investigación 2015.

La herramienta CRISPR-Cas9 permite editar el ADN de manera rápida, precisa y versátil de tal manera que no solo sirve para inactivar la región de ADN deseada, sino que la maquinaria molecular permite generar mutaciones muy específicas al introducir una secuencia concreta en el genoma de cualquier ser vivo.

Una de las prácticas más relevantes consiste en la generación de **modelos animales** para el estudio de enfermedades raras. En nuestro país, el grupo liderado por **Lluís Montoliu**, investigador del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y uno de los pioneros en el uso del sistema CRISPR en España lo ha utilizado para estudiar terapias génicas en el propio albinismo. Sin embargo, ya existen resultados preliminares de esta técnica en la hemofilia, fibrosis quística, en la distrofia muscular de Duchenne, incluso en el cáncer o infecciones como VIH o virus de la hepatitis B.<sup>43</sup>

El descubrimiento se remonta al año 1987, cuando el investigador español Francisco J. Martínez Mójica, profesor de la universidad de Alicante, llegó a la conclusión de que algunas de las secuencias espaciadoras en el ADN de bacterias eran parecidas al ADN de algunos virus, lo que parecía indicar que se encontraban allí a modo de mecanismo de defensa para identificar y neutralizar al mismo virus en un próximo encuentro. La molécula encargada de ello, la proteína Cas9, fue ampliamente estudiada por las pioneras en la aplicación de esta técnica en 2012, hasta descubrir que eran capaces de programar a Cas9 para dirigirse e inactivar cualquier secuencia genética de cualquier organismo si eran administradas junto con un ARN guía.

La técnica aprovecha un mecanismo de defensa presente de forma natural en las bacterias, de tal manera que, cuando son atacadas, activan la enzima **Cas9**, la cual se encarga de cortar la cadena de material genético del virus que las infecta, inactivándolo. Todo este mecanismo se pone en marcha a partir de unas instrucciones escritas en ciertas porciones del ADN de la bacteria, llamadas CRISPR (“cortas repeticiones palindrómicas agrupadas y espaciadas regularmente”, según las iniciales en inglés).

El sistema CRISPR-Cas9 consta de dos **componentes básicos**: una enzima, Cas9, especializada en cortar el ADN, y un ARN guía que le indica a la enzima dónde actuar.

Una vez que el fragmento de ADN de interés es identificado y el ADN cortado, la rotura en el ADN es reparada por la célula. Esta reparación genera mutaciones por inserción o delección, que si están localizadas dentro de un gen pueden dar lugar a la pérdida de producción de la proteína que codifica. Así, la primera aplicación es la de inhabilitar genes.

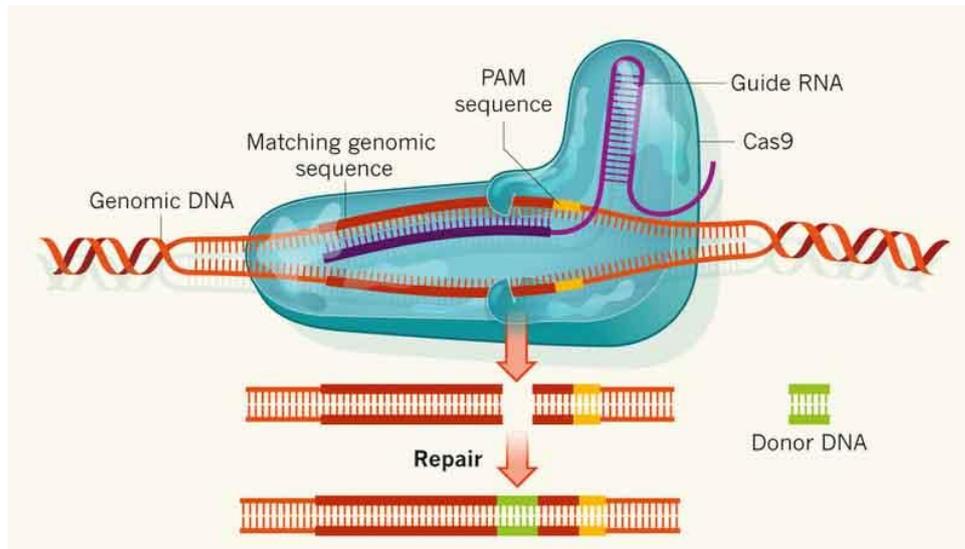


Figura 24. Modo de actuación del sistema CRISPR-Cas9. Disponible en: <http://www.origene.com/CRISPR-CAS9/>

Sin embargo, si se proporciona a la célula una molécula de ADN modificada que sirva como molde durante la reparación, la célula lo copiará y el cambio quedará incorporado en el ADN. Esta segunda aplicación, la introducción de cambios específicos en posiciones concretas supone uno de los aspectos más prometedores de la técnica, ya que permitiría corregir errores en los genes responsables de causar enfermedades.<sup>44</sup>

La alta especificidad de CRISPR permite editar la secuencia donde se quiere realizar una modificación genética con una precisión de apenas veinte nucleótidos, de tal manera que se consigue una medicina mucho más personalizada e individualizada. De hecho, la edición genética que se está consiguiendo mediante CRISPR es tan minuciosa que es indistinguible de una modificación genética surgida de forma natural. De esta manera, el sistema CRISPR nos permite reproducir exactamente las mismas mutaciones de un paciente en un modelo animal, conocer como le afectan y predecir su evolución.<sup>45</sup>

Frente a las evidentes ventajas terapéuticas, los detractores de esta técnica señalan la posibilidad de que se produzcan modificaciones no esperadas en un primer momento. En este sentido, un estudio muy reciente informa que esta herramienta de edición del ADN podría introducir numerosas mutaciones involuntarias en el genoma, lo que obliga a revisarlo en su conjunto mediante su secuenciación.<sup>46</sup>

Aunque esta técnica parece tener mucho que ofrecer, preocupa que este ritmo vertiginoso de avance deje poco tiempo para evaluar adecuadamente los problemas éticos y de seguridad que puedan plantear los experimentos llevados a cabo. Por ejemplo, la modificación de la línea germinal humana con las consiguientes consecuencias fenotípicas impredecibles, que además se transmitirán de generación en generación.

En definitiva, CRISPR es una herramienta muy útil para editar el ADN, lo cual no solo se reduce al ámbito de la investigación médica sino también a la biotecnología, agricultura, ganadería, medioambiente, etc.<sup>47</sup>

## 6. CONCLUSIONES

A modo de resumen, podemos sacar las siguientes conclusiones:

- El albinismo es una condición genética relativamente frecuente, caracterizada por la hipopigmentación cutánea variable y problemas visuales de diferente intensidad.
- Debido a las múltiples complicaciones tanto visuales como dermatológicas, debemos intentar realizar un **diagnóstico** lo más **precoz** posible, preferiblemente durante los primeros años de vida.
- El **tratamiento** fundamental es **conservador** (rehabilitación visual, protección solar, ayudas ópticas, etc.); sin embargo, es fundamental el control periódico mediante revisiones tanto dermatológicas como oftalmológicas para prevenir y/o detectar la aparición de complicaciones (defectos de refracción, estrabismo, nistagmo) que requieran tratamiento, incluso de índole quirúrgica.
- Debido a la repercusión social que conlleva este trastorno, es importante proporcionar a estos individuos una **atención psicológica** individualizada, así como ofrecer la posibilidad de acceso a asociaciones de pacientes con albinismo (ALBA u otras).
- En la actualidad, el albinismo se encuentra incluido entre los trastornos con derecho a **consejo genético**, en el que los padres afectados son informados del riesgo de transmitir el trastorno a su descendencia, así como de nuevas opciones terapéuticas.
- Entre ellas, la terapia de selección embrionaria y otras **técnicas más novedosas** como la edición genética con el sistema CRISPR-Cas9. Aunque todavía no se han implantado en la práctica clínica habitual, ya han comenzado a dar sus primeros frutos y se espera que, en un futuro no muy lejano, se conviertan en una posibilidad terapéutica al alcance de todos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wikipedia [sede Web]. Colaboradores de Wikipedia. [última actualización 27 de abril 2017; acceso 16 de diciembre de 2016]. Archibald Garrod. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Archibald\\_Garrod](https://es.wikipedia.org/wiki/Archibald_Garrod).
2. Wikipedia [sede Web]. Colaboradores de Wikipedia. [última actualización 9 de abril 2017; acceso 16 de diciembre de 2016]. Albinismo. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Albinismo>.
3. Wikipedia [sede Web]. Colaboradores de Wikipedia. [última actualización 13 de abril 2017; acceso 16 de diciembre de 2016]. Melanina. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Melanina>.
4. El Moderno Prometeo [sede Web]. Jorge Martínez; 2012. [acceso 2 de marzo de 2017]. Melanogénesis [6 páginas]. Disponible en: [http://www.elmodernoprometeo.es/Sitio\\_web/Anatomia\\_files/melanogenesis.pdf](http://www.elmodernoprometeo.es/Sitio_web/Anatomia_files/melanogenesis.pdf).
5. Brenner M and Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. 2008 [acceso 15 de abril de 2017]. Photochem Photobiol 84(3): 539–549. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671032>.
6. Fuertes L, Santonjab S, Kutznerc H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte i). Actas Dermo-Sifiliográficas [revista en Internet]. 2013 [acceso 17 de abril de 2017]. 104(2): 99-127. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es/inmunohistoquimica-dermatopatologia-revision-los-anticuerpos/articulo/S0001731012002773/>.
7. Carriel VS, Aneiros-Fernandez J, Arias-Santiago S, Garzón IJ, Alaminos M, Campos A. A novel histochemical method for a simultaneous staining of melanin and collagen fibers, 2011 [acceso 17 de abril de 2017]. J Histochem Cytochem 59: 270–277. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201150>.
8. Scribd [sede web]. Anthony Home Poblete. 2017 [acceso 21 abril de 2017]. Pigmentos derivados del metabolismo de la tirosina y del triptófano. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/177253106/Apuntes-de-HQ-Desde-Pigmentos-a-II-VERSION-DEL-17>.
9. Hornyak TJ. Albinismo y otros trastornos genéticos de la pigmentación. En: Lowll A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David Leffell, Klaus Wolff (directores). *Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General*. 8ª edición. México: Panamericana; 2014. p. 781-791.

10. Infogen [sede Web]. 2013 [última actualización 23 de marzo 2016; acceso 16 de diciembre de 2017]. Defectos al nacimiento – Albinismo falta de pigmento de la piel y anexos [1 página]. Disponible en: <http://infogen.org.mx/albinismo-falta-de-pigmento-de-la-piel-y-anexos>.
11. IVAMI – Instituto Valenciano de Microbiología [sede Web]. 2016 [acceso 16 de diciembre de 2016]. Pruebas genéticas – Albinismo oculocutáneo tipos 1,2,3 y 4 (Oculocutaneous albinism types 1,2,3 and 4) – Genes TYR, OCA2, TYRP1 y SLC45A2 y MC1R [1 página]. Disponible en: <http://www.ivami.com/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1095-pruebas-geneticas-albinismo-oculo-cutaneo-tipo-1-2-3-y-4-genes-i-tyr-oca1-oca2-p-tyrp1-oca3-i-y-i-slc452a-matp-oca4>.
12. Wikipedia [sede Web]. Colaboradores de Wikipedia. [última actualización 10 de enero de 2017; acceso 22 de diciembre de 2016]. Albinismo ocular ligado al cromosoma X. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Albinismo\\_ocular\\_ligado\\_al\\_cromosoma\\_X](https://es.wikipedia.org/wiki/Albinismo_ocular_ligado_al_cromosoma_X).
13. Sancha Rojo M. Día internacional del albinismo: curiosidades sobre esta alteración genética. El Huffington Post [revista en Internet]. 13 de junio de 2016 [acceso 5 de enero de 2017]. Sección Internacional (columna). Disponible en: [http://www.huffingtonpost.es/2016/06/13/albinismo-causas-tratamiento\\_n\\_10402494.html](http://www.huffingtonpost.es/2016/06/13/albinismo-causas-tratamiento_n_10402494.html).
14. NORD – National Organization for Rare Disorders [sede Web]. 2016 [acceso 10 enero de 2017]. Oculocutaneous Albinism [1 página]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/oculocutaneous-albinism/>.
15. Lewis RA. Oculocutaneous Albinism Type 1. 2000 Jan 19 [Updated 2013 May 16]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1166/>.
16. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2007 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 22 de diciembre de 2016]. TYR gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TYR>.
17. Orphanet [sede Web]. [última actualización abril 2013; acceso 22 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras – Albinismo oculocutáneo tipo 1A [1 página]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=11457&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-1](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11457&Disease_Search_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-1).
18. Trastornos pigmentarios. En: K. Wolff, Richard A. Johnson (directores). *Fitzpatrick. Atlas en color y Sinopsis de Dermatología Clínica*. 6ª edición. Buenos Aires: Panamericana; 2010. P 343.

19. Distrofias hereditarias del fondo de ojo. En: Jack J. Kanski. *Oftalmología Clínica*. 5ª edición. Madrid: Elsevier; 2004. P 498-526.
20. Aapos – American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [sede Web]. [acceso 10 de enero de 2017]. Patient Info – Albinismo. Disponible en: <https://www.aapos.org/es/terms/conditions/12>.
21. Orphanet [sede Web]. [última actualización abril 2013; acceso 22 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras – Albinismo oculocutáneo tipo 1B [1 página]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=11460&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-1B](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11460&Disease_Search_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-1B).
22. Lewis RA. Oculocutaneous Albinism Type 2. 2003 Jul 17 [Updated 2012 Aug 16]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1232/>.
23. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2011 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 27 de diciembre de 2016]. OCA2 gene Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/OCA2#>.
24. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2007 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 27 de diciembre de 2016]. MCR1 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC1R#synonyms>.
25. Orphanet [sede Web]. [última actualización abril 2013; acceso 27 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras – Albinismo oculocutáneo tipo 2 [1 página]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=11458&enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Albinismo-oculo-cutaneo-tipo-2](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11458&enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Albinismo-oculo-cutaneo-tipo-2).
26. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2007 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 27 de diciembre de 2016]. TYRP1 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TYRP1>.
27. Orphanet [sede Web]. Albinismo oculocutáneo tipo 3. [última actualización abril de 2013; acceso 28 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras - Albinismo oculocutáneo tipo 3 [1 página]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=11459&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-3](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11459&Disease_Search_diseaseGroup=albinismo-oculocutaneo-tipo-3).
28. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2007 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 28 de diciembre de 2016]. SLC45A2 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC45A2>.

29. Valeria Sabater. Curiosidades sobre el albinismo. Supercurioso [revista en Internet]. 22 de diciembre de 2014 [último acceso 1 de mayo de 2017]; Estilo de vida. Disponible en: <https://supercurioso.com/curiosidades-sobre-el-albinismo/>.
30. Orphanet [sede Web]. [última actualización abril de 2013; acceso 28 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras - Albinismo oculocutáneo tipo 4 [1 página]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Lng=ES&data\\_id=11461&MISSING%20CONTENT=Albinismo-oculocutaneo-tipo-4](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=ES&data_id=11461&MISSING%20CONTENT=Albinismo-oculocutaneo-tipo-4).
31. Gahl WA, Huizing M. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [Updated 2014 Dec 11]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>.
32. Introne WJ, Westbroek W, Golas GA, et al. Chediak-Higashi Syndrome. 2009 Mar 3 [Updated 2015 Jan 15]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>.
33. González Carretero P, Noguera Julián A, Ricart Campos S, Fortuny Guasch C, Martorell Sampol L. Síndrome de Griscelli-Prunieras: a propósito de dos casos. Anales de Pediatría [revista en Internet]. 2009 [acceso 28 diciembre de 2016]; 70(2): 164-7. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/sindrome-griscelli-prunieras-proposito-dos-casos/articulo/S1695403308000489/>.
34. Terán Miranda CG, Issrael Asbunb E, Villarroel Arratiac P, Terán Escalera P. Síndrome de Griscelli. Anales de Pediatría [revista en Internet]. 2008 [acceso 28 de diciembre de 2016]. 68(5): 532-533. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/sindromegriscelli/articulo/S169540330870198X/>.
35. Orphanet [sede Web]. [última actualización abril 2005; acceso 28 de diciembre de 2016]. Enfermedades raras – Enfermedad neuroectodérmica melanolisosomal [1 página]. Disponible en: Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=33445](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=33445).
36. Lewis RA. Ocular Albinism, X-Linked. 2004 Mar 12 [Updated 2015 Nov 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1343/>.
37. Genetics Home Reference [sede Web]. Colaboradores de GHR. 2007 [última actualización 9 de mayo de 2017; acceso 28 de diciembre de 2016]. GPR143 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GPR143>.

38. Nancy Piedad Molina Montoya. Albinismo oculocutáneo: alteraciones visuales, oculares y manejo optométrico. Scielo [revista en Internet]. 2011 [acceso 10 enero de 2017]. 13(23): 324-337. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-81462011000200008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-81462011000200008).
39. Asociación de ayuda a personas con albinismo [sede Web]. 2006 [acceso 16 diciembre 2016]. ALBA - ¿Qué es? – Tipos de albinismo [1 página]. Disponible en: <http://www.albinismo.es/que-es-el-albinismo-mainmenu-27/tipos-de-albinismo-mainmenu-33.html>.
40. National Organization for Albinism and Hypopigmentation [sede Web]. East Hampstead; 2015 [acceso 10 de enero de 2017]. Learn about Albinism – What is Albinism? [1 página]. Disponible en: [http://www.albinism.org/site/c.flKYIdOUIhJ4H/b.9260351/k.11FD/191Que es el Albinismo.htm](http://www.albinism.org/site/c.flKYIdOUIhJ4H/b.9260351/k.11FD/191Que%20es%20el%20Albinismo.htm).
41. Wikipedia [sede Web]. Colaboradores de Wikipedia. [última actualización 7 de febrero 2017; acceso 10 de enero de 2017]. Diagnóstico genético preimplantacional [1 página]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Diagn%C3%B3stico\\_gen%C3%A9tico\\_preimplantacional#PGD: diagn.C3.B3stico de enfermedades gen.C3.A9ticas](https://es.wikipedia.org/wiki/Diagn%C3%B3stico_gen%C3%A9tico_preimplantacional#PGD:_diagn.C3.B3stico_de_enfermedades_gen.C3.A9ticas).
42. Ser padres [sede Web]. 2014 [última actualización 30 de diciembre de 2014; acceso 10 de enero 2017]. Selección embrionaria. Disponible en: <http://www.serpadres.es/antes-del-embarazo/fertilidad/articulo/seleccion-embrionaria-resolver-problemas-fertilidad>.
43. Peláez J. CRISPR: el gran cambio (también en España). El español. 18 de enero de 2016. Sección Ciencia (columna).
44. Martínez Ron A. Las investigadoras que han revolucionado la edición genética, premio Princesa de Asturias. Voz populi. 28 de mayo de 2015. Sección Next (columna).
45. Márquez Martínez L, Montoliú L: “Contrariamente a lo que se cree, el denominador común en el albinismo no son los problemas de pigmentación, sino de visión”. Genética Médica News. 31 de octubre de 2016. Sección Entrevistas (columna).
46. Schaefer KA, Wu WH, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG, Mahajan VB. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing *in vivo*. Nature Methods 2017, 14:547-548.
47. Gómez Tatay L. La edición genómica denominada CRISPR-Cas9. Consideraciones biomédicas y éticas. Observatorio de Bioética. Universidad Católica de Valencia. 5 de octubre de 2015. Sección Genética y Genómica (columna).