



[www.glogster.com](http://www.glogster.com)

**El albinismo. Tipos. Etiología. Tratamiento actual y perspectivas de nuevas terapias**

**ANA DE DIEGO YENES**

**Director: Jesús Navas Méndez**

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
OBJETIVOS .....	7
MATERIAL Y MÉTODO .....	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	8
CONCLUSIONES .....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	27

## RESUMEN

El albinismo es una rara enfermedad congénita que presenta una hipopigmentación de la piel y los ojos (albinismo oculocutáneo, OCA) o solamente de los ojos (albinismo ocular, OA) consecuencia de una reducción o ausencia de melanina, lo que también provoca déficits visuales. Se conocen al menos 7 tipos de albinismo oculocutáneo, siendo los 4 primeros los más frecuentes y estudiados, y un tipo de albinismo ocular. La manifestación del albinismo se produce por diferentes mutaciones en una serie de genes vinculados a la pigmentación. Existen, así mismo, formas sindrómicas del albinismo, provocadas también por mutaciones en diversos genes, que presentan hipopigmentación y además, afectación de diferentes órganos y desarrollo de otras manifestaciones clínicas (Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, Griscelli y Waardenburg). Aunque gracias a recientes investigaciones se ha obtenido información nueva de estas mutaciones y los genes a los que alteran, se sabe que quedan por descodificar numerosas mutaciones y se estima que aún faltan por descubrir alrededor de 400 genes que participan en la pigmentación humana.

Palabras clave: albinismo, albinismo oculocutáneo, mutaciones, genes.

## ABSTRACT

Albinism is a rare genetic condition, which results in hypopigmentation in skin and eyes (oculocutaneous albinism, OCA) or just eyes (ocular albinism, OA). This is due to a reduced level or even a total lack of melanin, which further leads to visual deficits. At least seven different types of OCA are known, being the first four the ones, which occur most frequently, thus the ones which have been subject to greater investigation. A single type of OA is known to date. Albinism is the result of diverse mutations in genes associated with pigmentation. Albinism may also come in syndromic forms, although these are also caused by gene mutations. These syndroms result in hypopigmentation and they provoke the affectation of several organs and cause the appearance of a number of clinical manifestations (Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, Griscelli and Waardenburg). Latest research has managed to unearth brand-new information on gene mutations responsible for albinism, as well as on the altered genes. However, a great number of mutations are expected to be still characterized and around 400 genes involved in human pigmentation are estimated to be still undiscovered.

Keywords: albinism, oculocutaneous albinism, mutations, genes.

## INTRODUCCIÓN

El albinismo (palabra derivada del latín: *albus*, que significa blanco)<sup>1</sup> es un raro trastorno genético asociado a la hipopigmentación de la piel, el pelo y/o los ojos.<sup>1,2</sup>

Es una patología de baja prevalencia, a lo que también se llama más popularmente “enfermedad rara”, puesto que, epidemiológicamente hablando, afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas.

Esta hipopigmentación es debida a la ausencia total o parcial de melanina en el organismo. La melanina es una sustancia pigmentaria producida por los melanocitos, en un proceso denominado melanogénesis, presente en la piel y el pelo y por las células del epitelio pigmentado de la retina, lo que acaba confiriendo color al iris de los ojos. Así mismo, existen acumulaciones de melanocitos en la leptomeninge, en el tabique interventricular y en las válvulas cardíacas. Los melanocitos, se localizan casi exclusivamente sobre el estrato basal, que es la capa más profunda de la epidermis (aunque también se localizan en la matriz del folículo pilosebáceo), donde también se encuentran los queratinocitos basales. Los melanocitos secretan gránulos de melanina que son transferidos a las células del estrato basal de la epidermis, de este modo los queratinocitos se pigmentan y almacenan melanina, si bien ellos no son capaces de sintetizarla.<sup>3</sup>

La melanina es el resultado de la acción precursora de la tirosina (en inglés: *Tyrosine*), un aminoácido no esencial que forma parte de las proteínas. Se produce la conversión de la tirosina en L-DOPA (L-3,4-hidroxifenilalanina) por hidroxilación catalizada por la enzima tirosinasa (*Tyrosinasa*, *TYR*). Sobre la L-DOPA vuelve a actuar la tirosinasa, dando lugar a la dopaquinona, que, tras la acción de otros enzimas, se transforma en melanina<sup>3,4</sup> (Fig. 1).

Si atendemos a la síntesis química de la melanina, observamos que los ribosomas son los que elaboran la tirosinasa, y desde aquí pasa al aparato de Golgi, habiendo pasado primeramente por el interior del retículo endoplasmático. Dentro del aparato de Golgi va acumulándose en unas vesículas esféricas que reciben el nombre de premelanosomas, que es donde comienza la síntesis de melanina. Cuando los premelanosomas maduran, una vez repletos de melanina, salen del aparato de Golgi transformándose en melanosomas, donde se encuentran a la vez la melanina y la tirosinasa. Cuando cesa la síntesis de melanina, el melanosoma está lleno de esta, y la tirosinasa se inactiva. Los granos de melanina resultantes pasan a las prolongaciones celulares y de ahí se incorporan al citoplasma de las células epiteliales.

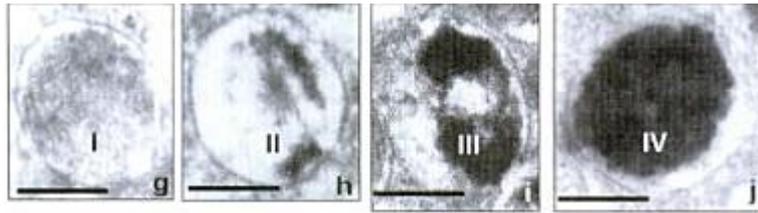


Figura 1. Microscopia electrónica mostrando las fases de maduración de un melanosoma.

(Fuente: Dermatología en Medicina General, tomo 1. Capítulo 70: Biología de los melanocitos).

Como puede observarse en la Fig. 2, se crean en el organismo dos tipos de melanina: la feomelanina (la melanina más clara, parduzca), y la eumelanina (melanina oscura, negruzca-marronácea). Todos los individuos producen cantidades variables de los dos tipos de melaninas, aunque los pelirrojos producen en mayor medida la feomelanina.

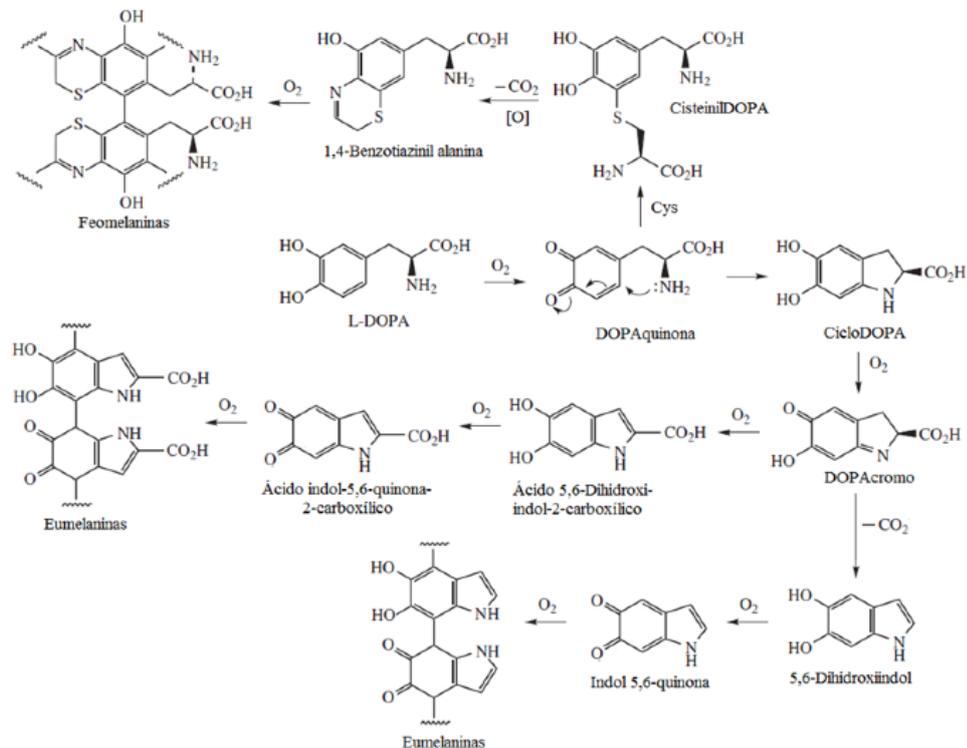


Figura 2. Vía de síntesis de melanina

(Fuente: Wikipedia)

Esta sustancia pigmentaria tiene dos funciones principales en el ser humano: protege frente a radiaciones, en especial la radiación ultravioleta; y tiene poder de captación de radicales citotóxicos. La acción protectora se debe a las propiedades físico-químicas de la melanina, ya que absorbe la radiación ultravioleta nociva y la transforma en calor, que resulta inofensivo, a través de un proceso denominado “conversión interna ultrarrápida”. De esta manera la melanina disipa más del 99,9% de la radiación absorbida en calor, lo que evita que el ADN resulte dañado. Por lo tanto, el bronceado puede considerarse una pigmentación “adaptativa”. Como consecuencia de la absorción de la radiación solar, la melanina también participa en la función de termorregulación.

Así mismo, la melanina proporciona el color constitutivo de la piel. Se combina con los pigmentos restantes que dan el color natural a la piel (rojo, azul y pardo): los betacarotenos, que actúan en la epidermis, dermis y tejido subcutáneo y la hemoglobina oxidada (roja) o reducida (azul), presente en vasos sanguíneos dérmicos y subcutáneos.

La vitamina D3 se forma en la piel a partir de precursores originados en la epidermis como consecuencia de la incidencia de los rayos UV. Como es la melanina la que se encarga de absorber esta radiación, se la considera el regulador de la síntesis de vitamina D.<sup>3</sup>

El albinismo es una condición genética resultante de la mutación de una secuencia genética concreta que codifica la acción, producción o transporte de unas proteínas participantes en la formación de melanina. Por lo tanto, si atendemos al locus del gen mutado, se hace ostensible la existencia de diversos tipos de albinismo, que responden a diferentes alteraciones en el ADN.<sup>4</sup>

La prevalencia del albinismo en el mundo es de 1 albino por cada 20.000 individuos, aunque esta aumenta en poblaciones subsaharianas, probablemente debido a la consanguineidad.<sup>2,5,6</sup>

El grado de morbilidad de los pacientes albinos es consecuencia de diversos factores: el fenotipo, la educación y los recursos de los que se disponga. La principal causa de muerte entre los albinos jóvenes es el cáncer de piel, sobre todo entre los albinos africanos.

En general, la población albina tiene una calidad de vida bastante normalizada, si bien, debido a los problemas que conlleva su enfermedad, y dependiendo del tipo de albinismo, tendrán ciertas limitaciones, en especial cuando las deficiencias visuales sean acusadas. Los albinos presentan, además, una fertilidad normal.

Nuevamente, la excepción nos la encontramos en las poblaciones africanas, sobre todo en las centrales, donde las convicciones más tradicionales conceden a los albinos poderes y atributos mágicos de lo más dispares. Muchos hombres mantienen sexo con mujeres albinas con la firme creencia de que será la cura para diversas enfermedades. En Burundi y Tanzania, existe la costumbre de dar caza a los albinos para vender partes de su cuerpo, que se utilizan como talismanes para diferentes fines.<sup>6</sup>

## OBJETIVOS

- Comparar, examinar y resumir información sobre la etiología, tratamiento y presentación de los diferentes tipos de albinismo.
- Identificar los aspectos relevantes conocidos y los controvertidos que se asocian al albinismo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron fuentes documentales. Se realizó una búsqueda bibliográfica en marzo de 2015 en MedLine Plus y Pubmed utilizando los descriptores: “albinism”, “oculocutaneous albinism”, “mutations” y “melanin”. Se seleccionaron aquellos documentos que informaran sobre aspectos formales que debía contener este trabajo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### TIPOS DE ALBINISMO Y SU ETIOLOGÍA

El albinismo presenta diferentes manifestaciones clínicas dependiendo de la categoría en la que se clasifique. Así mismo, las mutaciones de un mismo gen responsable de la hipopigmentación, pueden variar el fenotipo dentro de un mismo tipo de albinismo.<sup>7,8</sup>

Los distintos tipos de esta enfermedad se distinguen según el origen de la mutación que presente su estructura genética: albinismo oculocutáneo (OCA) tipo 1A, tipo 1B, tipo 2, tipo 3 y tipo 4; albinismo ocular (OA) tipo 1; y los síndromes de Hermansky-Pudlak, de Chediak-Higashi, de Griscelli y de Waardenburg.<sup>1,2,4,5,7,9</sup>

#### . Albinismo oculocutáneo

El albinismo oculocutáneo es el que genera mayor presencia e impacto en la sociedad actualmente.<sup>5</sup>

Se define como una condición congénita resultante de un defecto en la función de los melanocitos. Esto quiere decir que el número de estas células no está alterado, pero sí que existe una clara perturbación en la cantidad y distribución de la melanina, puesto que es función de los melanocitos, mediante diversas reacciones, producir este pigmento.<sup>4</sup>

El albinismo oculocutáneo es una enfermedad congénita recesiva, por lo que es necesario que el individuo que lo padezca haya heredado de ambos progenitores copias anómalas del mismo gen, lo que indica que tanto el padre como la madre tengan, al menos, una copia incorrecta del mencionado gen.

Al ser un trastorno autosómico recesivo, existen individuos portadores de la enfermedad (heterocigotos), con una copia incorrecta del gen determinado. Estos individuos realizarán correctamente las funciones celulares de la pigmentación, por lo que no mostrarán las manifestaciones clínicas propias del albinismo.

Así mismo, debido a la condición recesiva del albinismo oculocutáneo, la probabilidad de que dos copias de gen defectuosas derivadas de dos progenitores portadores coincidan en un hijo de ambos, es del 25%. De tal manera, la probabilidad de que herede de cada padre la copia correcta y no sea, por tanto, ni portador ni enfermo, es también del 25%. Por último, la probabilidad de que sus hijos no nazcan albinos, sino portadores de la enfermedad (heterocigotos) es del 75%.<sup>10</sup>

Dependiendo del gen alterado, existen diferentes tipos de albinismo oculocutáneo (Tabla 1). La mutación del gen no es siempre la misma, si no que existen diversos tipos de mutaciones, muchas de las cuales ya se han

estudiado y registrado. Sin embargo, todavía no se conocen el total de las mutaciones que pueden darse en esta enfermedad.<sup>1,2,5,7,9</sup>

TIPOS	GEN MUTADO	REGION MUTADA
OCA 1	Tirosinasa (TYR)	11q14-q21
OCA 2	Gen P	15q
OCA 3	TYRP1	9q23
OCA 4	SLC45A2 (MATP)	5p

Tabla 1. Tipos principales de albinismo oculocutáneo y genes afectados.

- El tipo OCA 1 es el caso de albinismo más común entre la población caucásica. En Europa, los países con un mayor número de población perteneciente a este sector son Italia, Alemania, Francia y Dinamarca. El albinismo tipo OCA 1 presenta una prevalencia de 1 por cada 40.000 individuos. El albinismo oculocutáneo tipo 1 se produce por mutaciones en el gen TYR, que codifica la tirosinasa, el enzima que cataliza la oxidación de la tirosina y resulta en la producción de melanina. Actualmente se conocen 303 mutaciones que conllevan la alteración del gen y el desarrollo de albinismo oculocutáneo tipo 1.

Puede presentarse en dos variantes, el subtipo OCA 1A, que muestra mutaciones en el gen que codifica la tirosinasa, agente responsable de la desaminación oxidativa precursora de la melanina. Los individuos con OCA 1A no presentan pigmentación, por lo que la piel y el pelo serán blancos, mientras que los ojos serán de un azul translúcido o incluso hay casos en los que el iris se presenta de color rosa. Es frecuente encontrarse con nevos anémicos en la piel y los defectos visuales en este grupo son realmente graves y acusados. Debido a la nula existencia de melanina, se puede decir de este tipo de albinismo que es el más agresivo.

El subtipo OCA 1B presenta, sin embargo, no una nula actividad de la tirosinasa, sino una reducción de esta, lo que provoca que los individuos que manifiesten esta condición nazcan sin pigmentación y que esta pueda ir desarrollándose con la edad. Pueden aparecer acumulaciones de pecas y nevos melanocíticos. Existe además la posibilidad de que las personas con OCA 1B puedan broncearse con la exposición de la piel al sol. Los defectos visuales no son tan graves como en el caso anterior.<sup>1,2,5,7</sup>

En el subtipo OCA 1B sensible a la temperatura (OCA1-TS), el paciente albino desarrolla pigmentación en el vello de piernas, brazos y pecho, que son las áreas más frías del cuerpo, mientras que el vello de

las axilas y zona púbica, por ser estas zonas más calientes, será blanco. El pelo del cuero cabelludo también presentará despigmentación, aunque puede desarrollar cierto color amarillento. Esta alteración en la producción de melanina se debe a que la producción de tirosinasa se inactiva a temperaturas superiores a 37°C. En este subtipo de albinismo oculocutáneo tipo 1 se han registrado también casos de nistagmo y agudeza visual reducida. La prevalencia del OCA1-TS no se ha descrito, y hasta la fecha solo se han cuantificado alrededor de 10 casos.<sup>5,9</sup>

- El albinismo oculocutáneo tipo 2 se debe a la mutación del gen P, lo que altera la producción de una proteína que transporta la tirosinasa, lo que puede provocar un retraso en la producción de melanina o una ausencia de esta. Debido a esto, pueden desarrollarse diferentes probabilidades de pigmentación, donde las pecas y los lunares son frecuentes. El iris de los ojos suele tener color y las carencias visuales son menos acusadas. Este tipo de albinismo se da con mayor frecuencia en la población negra, siendo su prevalencia en África de 1:3.900. En Estados Unidos, 1 de cada 36.000 individuos manifiesta OCA 2, siendo la prevalencia en este mismo país de 1:10.000 en las personas afroamericanas. Debido a la creciente inmigración de población subsahariana en Europa en la última década, el número de enfermos con OCA 2 en este continente también ha aumentado. Según la Base de Datos de Mutaciones de Genes Humanos, HGMD (sus siglas en inglés: *Human Gene Mutation Database*), el recuento de las mutaciones que pueden afectar a este gen y causar el OCA 2 asciende a 154 tipos.<sup>1,2,5,7</sup>

- En el albinismo tipo OCA 3 se produce un atraso en la maduración de la tirosinasa y en contrapunto, una rápida degradación de este enzima, debido a la mutación en el gen que codifica la TYRP1 (*Tyrosinase-related protein 1*, en inglés). Los individuos afectados con este tipo de albinismo presentan una piel castaño-rojiza, y sus defectos en la visión no son tan grandes, llegando en algunos casos a ser imperceptibles. Este albinismo *rojo* se ha estimado en la población africana con una prevalencia de 1 por cada 8.500 personas. Es raramente detectado entre la población caucásica y asiática. El TYRP1 es un enzima participante en la síntesis metabólica de la melanina que cataliza la oxidación del 5,6-dihidroxyndol-2 ácido carboxílico resultante en eumelanina (DHICA) (Fig. 2). Hasta el momento, se conocen 16 mutaciones posibles del gen causante del OCA 3.<sup>1,2,5,7</sup>

- El albinismo tipo OCA 4 es generado por mutaciones en el gen que codifica la SLC45A2 o MATP, una proteína transportadora que participa en la producción de melanina. El fenotipo que se manifiesta en este tipo es muy similar al que encontramos en el OCA 2, por lo que su distinción es difícil y se hace necesaria la realización de un estudio genético del individuo para poder diagnosticar firmemente la etiología del mismo. Este tipo de albinismo oculocutáneo se da con mayor frecuencia

en Japón, representando el 18% de los casos de albinismo, lo que contrasta con las cifras europeas, siendo en el caso de Alemania de entre el 5-8% de los casos estudiados. El número de mutaciones que se han mapeado de este tipo de albinismo oculocutáneo que implican el gen MATP/SLC45A2 son 78.<sup>1,2,5,7</sup>

TIPOS OCA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
OCA 1 A	Nula actividad de la tirosinasa: pelo y piel blancos, ojos azules, o incluso rosas. Nevus anémicos. Defectos visuales severos.
OCA 1 B	<p>Actividad de la tirosinasa reducida: sin pigmentación al nacimiento, que puede desarrollarse, así como también pueden aparecer acumulaciones de pecas y nevus melanocítico. Posibilidad de bronceado. Defectos visuales no tan pronunciados.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Subtipo OCA 1 B sensible a la temperatura: la tirosinasa se inactiva con una temperatura superior a los 37°C, por lo que las zonas corporales más calientes (axilas, zona púbica) tendrán un vello corporal despigmentado.</p> </div>
OCA 2	Procesamiento y transporte anormal de la tirosinasa: amplias posibilidades de pigmentación, son frecuentes los lunares y las pecas. El iris del ojo suele estar coloreado. Los defectos visuales son menos acusados.
OCA 3	Atraso en la maduración de la tirosinasa y rápida degradación: piel castaño- rojiza. Los defectos visuales a veces son incluso imperceptibles.
OCA 4	Defectos en una proteína transportadora que se considera que participa en la producción de melanina. Fenotipo similar al OCA 2. Difícil distinción.

Tabla 2. Tipos de albinismo oculocutáneo (OCA) y sus manifestaciones clínicas.



Figura 3. Paciente pediátrico con albinismo oculocutáneo tipo 1A.

(Fuente: Montoliu L, Martínez García M. *Albinism in Europe. Journal of Dermatology.* 2013; 40: 319-324).



Figura 4. Paciente pediátrico con albinismo oculocutáneo tipo 1B (piel ligeramente bronceada).

(Fuente: Dermatología en Medicina General, tomo 1. Capítulo 71: Albinismo y trastornos congénitos de la pigmentación).



Figura 5. Paciente con albinismo oculocutáneo tipo 2.

(Fuente: Dermatología en Medicina General, tomo 1. Capítulo 71: Albinismo y trastornos congénitos de la pigmentación).

Estos cuatro tipos de albinismo oculocutáneo son los más frecuentes a nivel mundial, aunque no son por ello los únicos conocidos. Las últimas investigaciones realizadas en torno a esta enfermedad indican hasta otros tres grupos diferentes de albinismo oculocutáneo:

El albinismo oculocutáneo tipo 5 (OCA 5) corresponde a mutaciones en un gen, aún desconocido, pero que se asocia a la región cromosómica 4q24 del genoma humano. Ha sido detectado en familias de origen paquistaní.

El albinismo oculocutáneo tipo OCA 6 corresponde a mutaciones o alteraciones del gen SLC24A5, que codifica para una proteína de transporte que ya había sido asociada a variaciones en la pigmentación humana. Aunque fue descrito por vez primera en familias de origen chino ya ha sido detectado también en Europa.

El albinismo oculocutáneo tipo OCA 7 corresponde a mutaciones del gen C10ORF11, que codifica para una proteína involucrada en la diferenciación de los melanocitos. Este nuevo tipo de albinismo fue detectado por vez primera en familias danesas, originarias de las islas Feroe.<sup>2,7</sup>

### Albinismo ocular

El albinismo ocular tipo 1, también llamado albinismo ocular recesivo ligado al X, es un trastorno poco frecuente caracterizado por hipopigmentación ocular y una serie de defectos visuales consecuentes de la falta de pigmentación.

El llamado XLOA se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, por lo que, en situaciones normales, es una condición que solo afecta a los varones. Teniendo en cuenta su condición recesiva y su ligadura al cromosoma X, los varones afectados no transmitirán este gen mutado a sus hijos varones (puesto que de su padre recibirá el cromosoma Y[XY]), pero todas sus hijas

serán portadoras (recibirá un cromosoma X de cada uno de sus progenitores, XX).

Por otra parte, las mujeres portadoras tienen un 50% de posibilidades de transmitir la mutación a sus hijos, sean estos hombres o mujeres, aunque solo los hijos varones desarrollarán la enfermedad.

En los pocos casos conocidos en los que las mujeres afectadas por este albinismo ocular presentaron manifestaciones clínicas, fue debido a una mutación homocigótica en el gen implicado, a la monosomía parcial del cromosoma X o a la inactivación de este.

El XLOA está causado por una mutación en el gen GPR143 del receptor acoplado a la proteína G 143 y localizado en la secuencia p23.3 del cromosoma X. Este locus codifica para una glicoproteína de membrana que se encuentra en los melanosomas y que impide la correcta formación de melanina. La prevalencia de este tipo de albinismo es de entre 1:60.000 y 1:150.000 varones. Se conocen 114 mutaciones posibles que afectan al gen GPR143 y que desarrollan el albinismo ocular.<sup>1,7,10</sup>

### Manifestaciones clínicas comunes al OCA y OA

La falta de pigmentación asociada a la carencia o reducción de melanina en el organismo provoca en los ojos una serie de defectos que conllevan, en muchos casos, unas carencias visuales realmente severas. La gravedad de estas deficiencias dependerá de la cantidad de melanina que se segregue en las células del epitelio pigmentado de la retina. Es por esta razón por la que los individuos afectados con el albinismo tipo OCA 1A, que se manifiesta con una absoluta carencia de producción de melanina, presentan unas deficiencias en la visión tremendamente graves.<sup>1,2,5,7</sup>

Las personas albinas pueden presentar, por lo tanto, una serie de alteraciones visuales: la hipoplasia foveal, que conlleva una reducción importante en el grado de agudeza visual y que limita la visión en penumbra y casi anula la visión nocturna. Esta ausencia de fovea se relaciona con la transluminación del iris.

Es también muy común la decusación anómala del nervio óptico, lo que da como resultado estrabismo y la limitación o reducción de la visión estereoscópica o binocular, que es la capacidad de los ojos para utilizar la vista de ambos de manera conjunta. Así mismo, es frecuente que muestren fotofobia, por lo que las personas albinas se muestran incómodas ante una gran claridad en torno a ellas. Sin embargo, los albinos necesitan una buena iluminación para desenvolverse con normalidad, por lo que el uso de lentes oscurecidas puede llegar a ser contraproducente.

El nistagmo es una de las manifestaciones clínicas más características de las personas albinas. El nistagmo es un movimiento involuntario de los ojos, generalmente horizontal, aunque puede ser también vertical. Este movimiento

será más o menos perceptible a ojos de un observador. El cerebro de las personas albinas, a pesar del movimiento originado por el nistagmo, capta las imágenes como si estas fueran estáticas, no les atribuye movimiento. Cuando existe nistagmo, hay una posición en la mirada a la que se le llama *zona nula* en la que el nistagmo se reduce o incluso se anula, por lo que el paciente tiende a adoptar este ángulo de visión y fuerza la musculatura del cuello para desviar la vista hacia la zona nula. Esta posición compensatoria de la cabeza ocurre cuando esta zona nula es distinta a la posición primaria de la mirada (cuando el ojo mira al frente a un punto fijo en el horizonte y el individuo mantiene la cabeza erguida). Esto provoca en numerosas ocasiones problemas musculares asociados.

Las personas albinas pueden presentar además miopía, hipermetropía o astigmatismo, de una forma parecida a lo que puede ocurrir con las personas no albinas.<sup>1,2,5, 11</sup>

### Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)

Es un raro síndrome autosómico recesivo que presenta hipopigmentación oculocutánea, alteraciones plaquetarias y perturbaciones en el almacenamiento de lisosomas.<sup>1,7,2</sup>

Presenta hasta nueve tipos, aunque los más prevalentes son el HPS-1, HPS-3 y el HPS-4. El HPS-1 está provocado por mutaciones (se han cuantificado 23 posibles mutaciones del gen) en el gen HPS-1 (10q23.1), y el HPS-4 está causado por mutaciones en el gen HPS-4 (22q11.2-q12.2). No se conoce la función exacta de estos dos genes, pero se asocian con el complejo BLOC-3, un complejo de orgánulos relacionados con la biogénesis de lisosomas. El HPS-3 se relaciona con mutaciones en el gen HPS-3 (3q24).

En general, todos los tipos del síndrome de Hermansky-Pudlak, sobretodo el tipo 1, muestran acumulaciones celulares de lipofuscina ceroides, un material lipoproteico complejo.

Este síndrome es muy poco frecuente (prevalencia entre 1:500.000 y 1:1.000.000) excepto en Puerto Rico, donde presenta una prevalencia de 1 por cada 1.800 individuos. También se han descrito casos esporádicos en una población de Suiza y en Japón.

Los tipos HPS-1 Y HPS-4 del síndrome cursan con eventos hemorrágicos, fácil aparición de hematomas, epistaxis, hemorragias menstruales medicamente significativas y algunos síntomas en común con el albinismo oculocutáneo como la disminución de la agudeza visual y el nistagmo. Las complicaciones del HPS pueden comprender patologías intestinales como la enfermedad de Crohn y fibrosis pulmonar. Esta última es la más grave de las complicaciones que pueden aparecer, y suele manifestarse en la cuarta o quinta década de vida. El tipo 3, sin embargo, no se asocia con fibrosis pulmonar y sus anomalías pigmentarias son, así mismo, de menor gravedad.<sup>2,7,8,9,12,13</sup>



Figura 6. Paciente puertorriqueña con síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 1 fallecida por fibrosis pulmonar.

(Fuente: Dermatología en Medicina General, tomo 1. Capítulo 71: Albinismo y trastornos congénitos de la pigmentación).

#### Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)

Este síndrome de aparición muy poco frecuente es una enfermedad autosómica recesiva causada por anomalías funcionales de las células polinucleares y por la deficiencia de linfocitos *natural killer* (NK).

El gen mutado responsable de la aparición del CHS se ha logrado localizar en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 1q42.1-q42.2, gen regulador del tráfico lisosomal (LYST, en inglés: *lysosome trafficking regulator*), lo que afecta a diversos orgánulos, entre los que se encuentran los melanosomas. En diversos estudios de este síndrome se han observado ciertos melanosomas gigantes que impiden el transporte de la melanina, lo que genera la hipopigmentación.

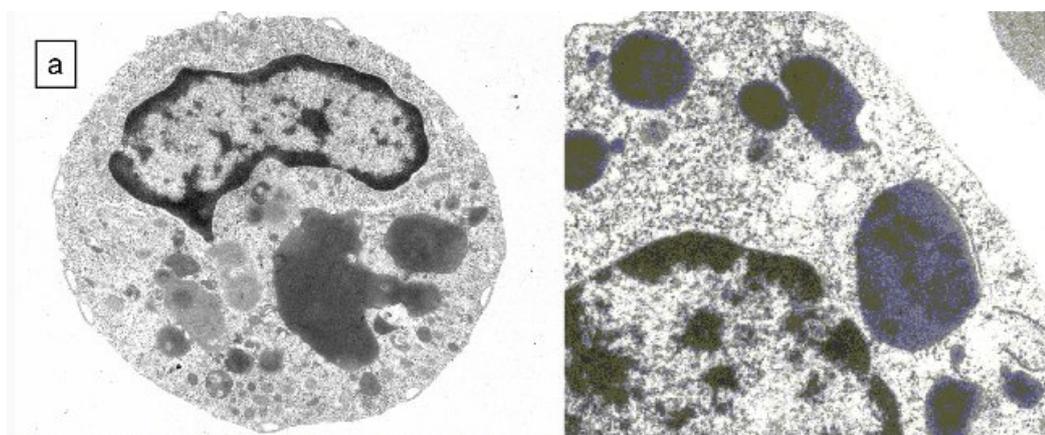


Figura 7. Presencia de melanosomas gigantes y con contenido heterogéneo.

(Fuente: Ortuño F.J, Fuster J.L, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. Medicina Clínica. 2010; 135: 512-518).

Los pacientes afectados por esta enfermedad presentan un albinismo oculocutáneo (cabello rubio, plateado), hepatosplenomegalia, hipertrofia de los ganglios y recurrentes infecciones cutáneas y respiratorias causadas por bacterias.<sup>1,2,7,8,9,12,13, 14</sup>



Figura 8. Paciente pediátrico afectado por el Síndrome de Chediak-Higashi.

(Fuente: página web de la plataforma portuguesa Saúde e Medicina).

### Síndrome de Griscelli (GS)

El síndrome de Griscelli (GS) es una enfermedad autosómica recesiva de muy rara aparición. Fue diagnosticada por primera vez en dos pacientes en 1978. Desde entonces, se han certificado alrededor de 40 casos en todo el mundo. Los lugares más frecuentes donde se han encontrado individuos afectados por este síndrome fueron Turquía y poblaciones mediterráneas, aunque la prevalencia en estos lugares sigue siendo muy baja. Existen diversos tipos del síndrome de Griscelli, entre los que destacaremos el GS tipo 1, en el que se ve alterado el gen MYO5A, que codifica a la miosina Va y el tipo 2, con el gen RAB27A mutado. La miosina Va es una proteína motora con un papel importante para el transporte intracelular de los orgánulos en las células neuronales y en los melanocitos. La proteína Rab27a participa en el transporte de los melanosomas y en la exocitosis de los gránulos citotóxicos de los linfocitos. Por tanto, las alteraciones en estos genes que codifican las proteínas citadas provocan la hipopigmentación característica.

La esperanza de vida de los pacientes afectados con el síndrome de Griscelli va desde el año hasta los 4 años de vida.

El síndrome de Griscelli tipo 1 (MYO5A) presenta individuos con aislados mechones blancos y el resto del pelo plateado. Tienen un gran déficit neurológico presente desde el nacimiento, aunque no se ha detectado a nivel microscópico ninguna anomalía inmunológica, presentando los linfocitos T y las células *NK* una actividad normal.

El síndrome de Griscelli tipo 2 (RAB27A) se caracteriza por carencias hematológicas e inmunológicas (anemia, neutropenia), provocadas esencialmente por el fallo en la función de las células *natural killer*, responsable también de la hepatoesplenomegalia asociada.<sup>2,8,12,13,15,16</sup>

### Síndrome de Waardenburg (SW)

El síndrome de Waardenburg es un síndrome poco frecuente de carácter autosómico dominante. Existen 4 tipos de esta rara patología, en los que se ve afectación de la cresta neural:

El tipo 1, provocado por mutaciones en el gen PAX3. Este gen codifica un factor de transcripción expresado en el tubo neural durante la embriogénesis y regula la migración de los melanocitos.

El tipo 2, con alteraciones en el gen MITF. Este gen participa en la activación del gen TYR para la tirosinasa, por lo que las mutaciones en MITF provocarán hipopigmentación.

El tipo 3 o Klein Waardenburg, es una variante del SW tipo 1 que, a diferencia de este, presenta alteraciones musculo-esqueléticas.

El tipo 4 o Waardenburg-Shah presenta una asociación con la enfermedad de Hirschsprung, una obstrucción del intestino grueso debida al movimiento muscular deficiente de este y que a menudo va asociada a enfermedades congénitas. El síndrome de Waardenburg-Shah puede ser provocado por mutaciones en el gen SOX10. También puede originarse por las mutaciones en el gen EDN3, que codifica al ligando peptídico endotelio-3 o en su receptor EDNRB. En todos los casos, los genes mutados tienen participación en el desarrollo de las células distales del sistema nervioso entérico, que inervan la parte distal del colon, lo que podría explicar la enfermedad de Hirschsprung. Tanto el gen SOX10 como el EDN3 determinan el desarrollo de los melanocitos, lo que justifica el déficit de pigmentación.

La hipopigmentación de estos individuos se manifiesta mediante mechones de pelo blanco, y en el tipo 1, el iris ocular es pálido y los ojos se encuentran empujados y muy separados uno del otro, pudiendo presentar, en algunos casos, heterocromía. Otras expresiones clínicas propias de este síndrome son la sordera, el estreñimiento, las limitaciones de las articulaciones, labio leporino y una leve disminución de la capacidad intelectual.<sup>5,8,13</sup>



Figura 9. Paciente pediátrico afectado por el síndrome de Waardenburg tipo 1.

(Fuente: Dermatología en Medicina General, tomo 1. Capítulo 71: Albinismo y trastornos congénitos de la pigmentación).

Como puede observarse, un gran número de genes se han vinculado con la aparición del albinismo cuando estos se ven alterados por mutaciones. A pesar de las cuantiosas mutaciones posibles que se conocen que dan lugar a los diferentes tipos de albinismo, se sabe que existen muchos más genes que se encuentran aún sin descodificar cuyas mutaciones tienen como resultado la aparición de este raro trastorno.<sup>2,7</sup>

## PROPUESTAS TERAPÉUTICAS

El albinismo ha sido considerado durante años como un claro ejemplo de raro trastorno congénito sin cura, condenando a las personas nacidas albinas a prolongar la enfermedad hasta su muerte sin esperanzas de encontrar un remedio definitivo para ésta. Por ello, las terapias con las que se palian las deficiencias del albinismo consisten en tratamientos de los síntomas.<sup>7</sup>

Debido a la falta o reducción de melanina en los individuos albinos, y por tanto, a la indefensión del organismo contra los rayos solares que inciden en la piel, la probabilidad en los pacientes albinos de desarrollar algún tipo de cáncer de piel aumenta de forma drástica. Una de las advertencias médicas más importantes e indispensables que se le debe dar a la comunidad albina es la de prevenir esta posibilidad mediante protectores solares cutáneos o incluso evitar la exposición de la piel al sol en la medida de lo posible. Estas medidas, que en un principio pueden parecer tan fáciles de llevar a cabo, se complican cuando hablamos de los albinos residentes en ciertos lugares de África, donde los recursos con los que cuentan para protegerse de los rayos ultravioleta son escasos. Suele ser común que desarrollen epiteloma baso celular, un cáncer

de piel muy frecuente que no produce metástasis pero que ha de ser operado con diligencia con el fin de que no se extienda por el tejido circundante e incluso pueda llegar al hueso. Así mismo, el carcinoma de células escamosas, que se origina a partir del epitelio escamoso, es tremendamente frecuente entre la población albina africana. Cuando este cáncer no es tratado, evoluciona hasta una úlcera abierta. Pueden extenderse hacia tejidos cercanos e incluso tienen capacidad de producir metástasis.<sup>5,6,17,18</sup>

La falta de agudeza visual se maneja mediante el uso de gafas, muchas veces bifocales, las cuales posibilitan la combinación de dos lentes de distinta graduación en una sola, permitiendo a quien las porte una mejoría en la visión tanto de cerca como de lejos.<sup>5</sup>

El uso de lentes puede servir también para aliviar el nistagmo, aunque existen así mismo, ciertas cirugías que intervienen los músculos del ojo y alivian o anulan estos movimientos involuntarios, como son las retroinserciones de los músculos rectos horizontales, que alivian tanto el nistagmo como las dolencias musculares del cuello y el estrabismo asociados. Con esta técnica, cuando el paciente contrae el músculo intervenido, cuanto más intensa sea esta contracción, mayor es la reducción de su fuerza. Esta intervención solamente se lleva a cabo en pacientes que presenten un nistagmo asociado a estrabismo o aquellos que muestren una posición compensadora de la cabeza.

Recientemente, se han llevado a cabo procedimientos quirúrgicos más innovadores, como la tenotomía de los rectos horizontales, que no solo ha mejorado el nistagmo, sino que ha incrementado la agudeza visual y el campo de visión. La gran mejora de esta técnica es que también está indicada para aquellos pacientes que quedaban excluidos de los tratamientos quirúrgicos anteriores, por lo que aquellos que no presentan estrabismo o una posición compensadora de la cabeza también podrían someterse a esta operación.

Si se tienen en cuenta los resultados de los estudios que se han llevado a cabo sobre las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las deficiencias visuales en el albinismo, se estima que alrededor del 50% de los pacientes sometidos a estos procedimientos quirúrgicos tendrán un postoperatorio exitoso incluso aunque la mejora de la agudeza visual no sea de un grado mayúsculo, ya que les concedería una mejora en la calidad de vida.<sup>1</sup>

En pacientes pediátricos con nistagmo puede utilizarse la toxina botulínica como medida terapéutica. Las inyecciones de toxina botulínica han de realizarse con cierta asiduidad de forma local, exactamente en los músculos rectos horizontales o bien en el espacio retrobulbar, con el fin de que bloquee la liberación de acetilcolina y se obtenga una parálisis del músculo. Sin embargo, este tratamiento puede acarrear complicaciones: la principal complicación es la ptosis, que es la falta de control sobre la alineación ocular, y en ciertas ocasiones, más excepcionalmente, puede ocurrir una hemorragia retrobulbar o una perforación ocular.<sup>19</sup>

Gracias a los numerosos estudios que se han hecho sobre el albinismo, sus diferentes tipos y las investigaciones llevadas a cabo para paliar las deficiencias que supone esta enfermedad, se cree que la situación podría

cambiar en unos años, cuando las investigaciones y ensayos clínicos que se están realizando en animales, sobre todo roedores, obtengan resultados satisfactorios y estas mejoras puedan llegar a trasladarse a pacientes humanos.<sup>2,7</sup>

Estos ensayos clínicos sobre animales albinos llevados a cabo en Europa y Estados Unidos se han centrado sobre todo en tres posibles terapias: con L-DOPA, virus adeno-asociados (AAV) y nitisinona.<sup>2,7,9</sup>

- El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), encabezado por Luí Montoliu y Mónica Martínez-García, mediante su investigación con ratones transgénicos, ha demostrado que las deficiencias visuales de los ratones con albinismo oculocutáneo tipo 1 no se debían a la ausencia de melanina en sí, si no al déficit de L-DOPA, intermediario en la metabolización de la melanina (Fig.1). En su proyecto clínico informaron que la administración de L-DOPA durante el desarrollo embrionario fue suficiente para superar las alteraciones visuales relacionadas con el albinismo, aun con una hipopigmentación presente. Así mismo, se sabe que la L- DOPA es el ligando del receptor acoplado a la proteína G 143, codificado por el gen GPR143, cuya mutación daba como resultado la aparición del albinismo ocular. Se ha señalado en diferentes artículos el papel crucial de la L-DOPA en ciertas funciones celulares, más allá de la producción de pigmentación.<sup>2,7,9,10</sup>

- El equipo de Enrico-Maria Surace, encargado de los estudios en Terapia Molecular en uno de los laboratorios italianos de TIGEM (Telethon Instituto de Genética y Medicina) en Nápoles, ha desarrollado con éxito una terapia con adenovirus (en sus siglas en inglés: AAV) en ratones, en las que usan estos virus para revertir las mutaciones de los genes TYR y GPR143, responsables de los albinismos tipo OCA1 Y OA 1, siempre a nivel local, permitiendo que la retina vuelva a ser funcional.<sup>7,9</sup>

- La nitisinona es un fármaco originalmente utilizado para el tratamiento de los pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1, donde actúa como inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa. Sin embargo, el grupo liderado por Brian P. Brooks del National Institutes of Health, asentado en Bethesda, Maryland, Estados Unidos, ha reconocido la aplicación terapéutica de uno de los efectos adversos de esta droga. La nitisinona dispara la acumulación de tirosina en la sangre, lo que provoca un aumento en la concentración del reactivo utilizado por la enzima tirosinasa (TYR), lo que se traduce en una catalización de la tirosina y un incremento de la pigmentación del ojo y de la piel en ratones con albinismo oculocutáneo tipo 1B.<sup>7,9,20</sup>

- El grupo del profesor Fukai, en Osaka, Japón, sugiere el uso de aminoglucósidos conocidos por permitir las mutaciones en ciertos genes como terapia para la utilización de estos para intervenir ciertas mutaciones asociadas al albinismo.<sup>7,9</sup>

Indudablemente, estos resultados dan esperanzas a que puedan aplicarse estas aproximaciones terapéuticas en personas albinas en un futuro.<sup>2,7,9</sup>

El tratamiento para los síndromes de Hermansky-Pudlak, de Chediak-Higashi, Griscelli y de Waardenburg estará dedicado a paliar las diversas manifestaciones clínicas que presente cada trastorno, puesto que el fenotipo de estos síndromes presenta síntomas de mayor gravedad que los asociados a los albinismos oculares y oculocutáneos.

- En el caso del síndrome de Hermansky-Pudlak, los pacientes que presenten los tipos de HPS (HPS-1, HPS-4) asociados con fibrosis pulmonar, será este el principal problema a tratar. A los pacientes con fibrosis pulmonar se les indica la pirfenidona como tratamiento, pues retrasa la progresión de la enfermedad inhibiendo la producción del factor de transformación del crecimiento  $\beta$ , pero solo en pacientes con una función pulmonar residual significativa. La terapia con esteroides en este tipo de pacientes no ha resultado efectiva. Como último recurso, cuando exista fibrosis pulmonar, si las indicaciones médicas así lo señalan, se procederá a un trasplante de pulmón. Para tratar las hemorragias que cursan con este trastorno, se recurre a terapias con desmopresina (DDAVP) con el fin de acortar el tiempo de sangrado.<sup>9,12,13</sup>

- En cuanto al síndrome de Chediak-Higashi, es muy importante que los pacientes afectados por este síndrome mantengan un tratamiento preventivo, donde la higiene debe ser constante y meticulosa (lavado de manos frecuente imprescindible). Las infecciones más leves son tratadas con antibióticos o antivirales. Existe cierta discusión sobre la conveniencia de utilizar terapia antibiótica y antiviral como medida profiláctica en ausencia de infección, puesto que ciertos autores cuestionan su eficacia. Estas terapias se utilizan también en la fase acelerada de la enfermedad. Cuando el paciente desarrolla estas infecciones, es común la aparición de abscesos, que deberán ser drenados quirúrgicamente.

Los episodios hemorrágicos se tratan con desmopresina (DDAVP) y ácido épsilon-aminocaproico (medicamento hemostático). Si esta hemorragia es persistente o es clasificada de gravedad se procederá a una transfusión plaquetaria.

El único tratamiento curativo presente en esta enfermedad es el trasplante de médula ósea, que permite la reconstrucción hematopoyética e inmunológica. La supervivencia de estos pacientes sometidos al trasplante que se muestran libres de la enfermedad es del

79% con donantes emparentados y del 67% con donantes no emparentados. Las alteraciones neurológicas de los afectados por el síndrome de Chediak- Higashi no tienen tratamiento específico.<sup>9,12,13,14</sup>

- Las medidas terapéuticas contra el síndrome de Griscelli no ha tenido mucho éxito. En el caso del síndrome de Griscelli tipo 1 (MYOV5A), las recurrentes infecciones bacterianas, como las causadas por *Flavobacterium* (también llamado *Chryseobacterium*) se tratan mediante la administración de los antibióticos pertinentes en cada caso concreto.

En el síndrome de Griscelli tipo 2 (RAB27A) se indican tratamientos con quimioterapia y ciclosporina, las cuales provocan ciertas remisiones de la enfermedad. En cuanto a los déficits neurológicos, ha habido mejorías con las inyecciones raquídeas de metrotrexato. El único tratamiento curativo en este caso es el trasplante de médula ósea, aunque un gran número de trasplantados no llega a controlar la enfermedad.<sup>12,13,15,16</sup>

- No existe tratamiento específico para el síndrome de Waardenburg, si no que las respuestas terapéuticas vendrán dadas por un equipo multidisciplinar. Si existe sordera, es probable que el paciente precise la utilización de audífonos y una educación escolar pertinente. Se han obtenido resultados satisfactorios realizando implantes cocleares en pacientes pediátricos. En caso de que el estreñimiento sea un síntoma recurrente, se deberá pautar una dieta adecuada que ayude a mantener una buena motilidad intestinal.<sup>5,13,21</sup>

## SITUACIÓN EN ESPAÑA

La asociación de ayuda para personas con albinismo, ALBA, se presenta como la asociación de personas albinas con mayor presencia en España. Es una asociación integrada por personas con albinismo, padres o familiares de albinos y profesionales de la salud interesados en la enfermedad. Se autodefinen como un grupo de personas relacionadas con el albinismo que tienen como meta las tareas de ayudar y orientar a quien se vea influenciado por esta enfermedad. ALBA nació en el año 2006, en el seno de la ONCE, particularmente en la Delegación Territorial de Valencia, y cuenta con afiliados de esta organización.

Estiman que en España hay alrededor de 3.000 personas que padecen albinismo, entre las que se encuentran aproximadamente 1.200 que presentan el tipo OCA 1.

ALBA pretende dar cobijo a todas estas personas albinas y a sus familias. Entre sus objetivos destacan el de informar y orientar a los padres de enfermos de los pasos que han de seguirse: consultas a especialistas médicos,

solicitudes de ayudas a instituciones gubernamentales y privadas, etc. También proporcionan apoyo a estos padres tanto psicológica como socialmente, organizando mesas redondas, reuniones y prestándoles ayuda en lo que estimen necesario.

Así mismo, la asociación se afana por conseguir sensibilizar al personal sanitario sobre la importancia de un diagnóstico precoz y conciso y sobre la necesidad de un protocolo único y universal que oriente al profesional para la correcta actuación ante casos nuevos. De igual manera, pretenden conseguir una mayor participación y empatía por parte de los educadores (profesores, psicólogos, etc.), con el fin de que conozcan las necesidades de los niños albinos y sean capaces de darles una educación sin discriminaciones.

En el último año ALBA ha llevado a cabo diferentes congresos y encuentros destinados a las personas albinas y sus familias.

Durante los días 5 y 6 de abril de 2014 organizaron en Valencia el segundo encuentro del denominado Día Europeo del Albinismo (*European Days of Albinism*, en inglés EDA), consiguiendo la participación de las asociaciones de albinismo de Europa, las cuales ya habían estado presentes en la primera reunión en París, así como la intervención de respectivos representantes de asociaciones con presencia fuera del continente, como la asociación turca, la asociación colombiana y la asociación australiana de personas con albinismo, cuya portavoz es también la secretaria de la Alianza Internacional de Asociaciones de personas con albinismo.

Paralelamente, ALBA promovió, de igual manera en Valencia y durante los mismos días de abril, el primer Encuentro de Jóvenes Albinos (*1st Meeting of Young People with Albinism*, en inglés YPA).

De igual manera, tuvieron lugar los días 11 y 12 de octubre de 2014 las VIII Jornadas de ALBA en el Parlamento de Cantabria. Dentro de las actividades propuestas en este encuentro se celebró una carrera popular solidaria en el parque “Las Llamas” de Santander .

Estas jornadas contaron con la participación de algunos profesionales de la sanidad cántabra, que presentaron sus estudios en cuestiones relacionadas con el albinismo, como el Dr. Alberto Gandarillas, quien presentó el trabajo “Mecanismos de defensa de la piel frente al daño genético”. Gandarillas es investigador del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL).<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

El albinismo, a pesar de ser definido como un raro trastorno congénito, tiene una prevalencia mundial de 1:20.000, cifras que aumentan en poblaciones africanas, donde la prevalencia de esta enfermedad es mucho mayor.<sup>2,5,6</sup>

El albinismo presenta múltiples tipos según los fenotipos que presente el individuo afectado, condicionados siempre por el tipo de mutaciones genéticas que desarrolle. Podremos clasificar esta enfermedad en albinismo oculocutáneo, albinismo ocular y diversos síndromes que cursan con hipopigmentación, además de otros trastornos que afectan enormemente a su calidad de vida.<sup>1,2,5,6,7,9,12</sup>

A lo largos de muchos años de estudio, se han ido descubriendo nuevas mutaciones en los genes asociados al albinismo. Actualmente se conocen alrededor de 800 mutaciones que afectan a los genes relacionados con la pigmentación en humanos.

En este estudio se ha documentado la descripción de hasta un total de 23 genes relacionados con la pigmentación y susceptibles de mutación y de provocar el albinismo en cualquiera de sus formas y grados. Sin embargo, se calcula que hay alrededor de 400 genes que la ciencia todavía ignora y que están vinculados a la pigmentación en humanos.<sup>2,7</sup>

Establecer un diagnóstico correcto a las personas albinas es clave, tanto para el seguimiento de estos pacientes como para continuar con el incesante descubrimiento de nuevas mutaciones y nuevos genes mutados que se asocien con la pigmentación en mamíferos. Por tanto, para poder dar un buen diagnóstico, se hace necesario desarrollar un análisis genético que sea universal, eficiente y asequible para todas las familias que necesiten someterse a examen para el correcto diagnóstico y tratamiento del albinismo. Se espera que, así mismo, los avances técnicos puedan desvelar la tarea pendiente en el estudio del albinismo, que es poder determinar con exactitud la variedad de mutaciones de un mismo gen, que no siempre resulta en fenotipos idénticos.<sup>2,6,7</sup>

A pesar de estos obstáculos que retrasan la investigación de una cura que pueda librar a las personas albinas de los problemas que conlleva la hipopigmentación, se ha avanzado mucho en el desarrollo de posibles terapias para el albinismo. Acabar con las deficiencias visuales de estos pacientes sería un revulsivo en su calidad de vida, llegando incluso a poder acceder a ciertas actividades que actualmente les están vetadas, como el mero hecho de conducir vehículos.<sup>1,2,11</sup>

Mención aparte merece la comunidad albina africana, cuya necesidad de una mejora en su calidad de vida, ya de por sí deficiente en muchas ocasiones, se hace clamorosa por la persecución a la que son sometidos en ciertas zonas

tribales, y por el gran daño, muchas veces nefasto, que les provoca la exposición al sol de la piel desprotegida.<sup>5,6,17,18</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Summers CG. *Albinism: Classification, Clinical Characteristics and Recent Findings*. *Optom Vis Sci*. 2009; 86 (6): 659-662.

<sup>2</sup> Montoliu L, Grønskov K, Wei A-H, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, et al. *Increasing the complexity: new genes and new types of albinism*. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013; 27 (1): 11-18.

<sup>3</sup> Park H-Y, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Capítulo 70: Biología de los melanocitos. Fitzpatrick T.B, editor. *Dermatología en Medicina General*, tomo 1. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p 591-606.

<sup>4</sup> J. Hearing V, Yamaguchi Y. *Melanocytes and their diseases*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; doi: 10.1101/cshperspect.a017046.

<sup>5</sup> Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. *Oculocutaneous albinism*. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:43.

<sup>6</sup> V. David C. *Oculocutaneous Albinism*. *Cutis*. 2013; 91(1): 1-3.

<sup>7</sup> Montoliu L, Martínez García M. *Albinism in Europe*. *J. Dermatol*. 2013; 40: 319-324.

---

<sup>8</sup> L. Baxter L, J. Pavan W. *The etiology and molecular genetics of human pigmentation disorders. Wiley interdiscp Rev Dev Biol.* 2013; 2 (3): 379-392.

<sup>9</sup> Kamaraj B, Purohit R. *Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. Biomed Res Int.* 2014; doi: 10.1155/2014/905472.

<sup>10</sup> ALBA [sede Web]. Valencia: Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo; Junio 2006 [actualizado en 2015; acceso abril 2015]. Disponible en <http://www.albinismo.es/>

<sup>11</sup> De Vera Mudy M.C, Kronenverg S, Komatsu S-I, D. Aguirre G. *Blinded by the light: retinal phototoxicity in the context studies. Toxicol Pathol.* 2013; 41(6): 813-825.

<sup>12</sup> Dotta L, et al. *Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculocutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis.* 2013; doi: 10.1186/1750-1172-8-168.

<sup>13</sup> Park H-Y, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Capítulo 71: Albinismo y trastornos congénitos de la pigmentación. Fitzpatrick T.B, editor. *Dermatología en Medicina General*, tomo 1. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p 609-614.

<sup>14</sup> Ortuño F.J, Fuster J.L, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. *Med. Clin.* 2010; 135(11): 512-518.

---

<sup>15</sup> De Saint-Basile G. *Griscelli Syndrome*. *Orphanet encyclopedia* [Internet] 2003 [acceso marzo 2015] Disponible en <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-griscelli.pdf>

<sup>16</sup> Arffin H, Geikowski A, Chin T.F, Chan D, Arshad A, Abu Bakar K, et al. *Griscelli Syndrome*. *Med. J. Malaysia*. 2014; 69 (4): 193-194.

<sup>17</sup> Nikolaou V, Stratigos A.J, Tsao H. *Hereditary Nonmelanoma Skin Cancer*. *Semin cutan med surg*. 2012; 31 (4): 204-210.

<sup>18</sup> De la Serna J.L. *El auténtico asesino de albinos*. *El Mundo: Salud* [Internet] 21 Junio 2012 [acceso marzo 2015]. Disponible en <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/04/13/pielsana/1334314636.html>

<sup>19</sup> Carruthers J. *The Treatment of Congenital Nystagmus with Botox*. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995; 32 (5): 306-308.

<sup>20</sup> Leal J.C, Castaños R, Saavedra P, Arrieta F.J, Pérez-Escariz R, Villimar A.I, et al. Sección A: Aparato digestivo y metabolismo. Villa Alcázar Luis, editor. *Medimecum: guía de terapia farmacológica*. 15ª ed. España: editorial ADIS; 2010. p 25-148.

<sup>21</sup> Broomfield S.J, Bruce I.A, Henderson L, Ramsdent RT, Green KM. *Cochlear implantation in children with syndromic deafness*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2013; 77(8): 1312-1316.