

TRABAJO ORIGINAL | 94

Mellizas con albinismo oculocutáneo

VIVIANA KIZLANSKY

Jefa de Dermatología Pediátrica, CEMIC

PAOLA CLERICO MOSINA

Dermatóloga Pediátrica, CEMIC

VIVIANA COSENTINO

Médica Genetista, CEMIC

GUILLERMO COLANTONIO

Jefe del Servicio de Neonatología, Sanatorio Finocchietto

BUENOS AIRES, ARGENTINA

Resumen

EL ALBINISMO OCULOCUTÁNEO (AOC) COMPRENDE UN GRUPO DE TRASTORNOS DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA, PRODUCIDOS POR UNA ALTERACIÓN EN LA VÍA SINTÉTICA DE LA MELANINA EN LA PIEL, EL PELO Y LOS OJOS. CLÍNICAMENTE SE CARACTERIZA POR LA HIPOPIGMENTACIÓN CUTÁNEA, OCULAR Y PILAR, ASOCIADA A ALTERACIONES OCULARES, COMO FOTOFOBIA SEVERA, DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL Y NISTAGMO. EL AOC TIPO 1 ES PRODUCIDO POR MUTACIONES EN LA TIROSINASA, ENZIMA CODIFICADA POR EL GEN TYR (11Q14-Q21), HABIÉNDOSE IDENTIFICADO MÁS DE 270 MUTACIONES HASTA LA FECHA. PRESENTAMOS EL CASO DE MELLIZAS NACIDAS PRETÉRMINO, DE 14 MESES DE VIDA, PRODUCTO DE UN EMBARAZO CONTROLADO, CON AOC. DESTACAMOS LA ESCASA FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ESTA PATOLOGÍA EN PACIENTES MELLIZOS.

Abstract

OCULOCUTANEOUS ALBINISM (OCA) IS AN AUTOSOMAL RECESSIVE DISORDER CAUSED BY A DEFECTIVE SYNTHESIS OF MELANIN IN THE SKIN, HAIR AND EYES. IT IS CLINICALLY CHARACTERIZED BY A GENERALIZED REDUCTION OF PIGMENT IN THE SKIN, EYES AND HAIR, ASSOCIATED WITH OCULAR ALTERATIONS, AS SEVERE PHOTOSENSITIVITY, REDUCED VISION AND NYSTAGMUS. THE OCA TYPE 1 IS CAUSED BY MUTATIONS IN THE TYROSINASE, ENZYME THAT IS CODIFIED BY TYR (11Q14-Q21), WITH MORE THAN 270 MUTATIONS IDENTIFIED UP TO DATE. WE REPORT THE CASE OF PRETERM 14 MONTH-OLD DIZYGOTIC FEMALES TWINS FROM A CONTROLLED PREGNANCY, WITH OCA. WE EMPHASIZE THE LOW FREQUENCY OF PRESENTATION OF THIS DISEASE IN DIZYGOTIC TWINS.

KEY WORDS: ALBINISM; OCULOCUTANEOUS ALBINISM; TWINS

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2014; 12 (3): 94-7.

INTRODUCCIÓN

El albinismo es un desorden congénito autosómico recesivo, genéticamente heterogéneo, que se caracteriza por la disminución generalizada o ausencia

de pigmento melánico en el pelo, la piel y los ojos.¹⁻³

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de pacientes gemelares dicigóticas (mellizas) de sexo femenino y 14 meses de vida. Como antecedentes personales, se destaca

que habían nacido pretérmino (32 semanas de edad gestacional) por cesárea, con un peso adecuado para la edad, luego de un embarazo contro-

Correspondencia:

PAOLA CLERICO MOSINA

A. LAMAS 1249, CABA, BUENOS AIRES, ARGENTINA

CP: 1416

E-MAIL: paoclericomosina@yahoo.com.ar

TRABAJO ORIGINAL
Mellizas con albinismo oculocutáneo

VIVIANA KIZLANSKY ET AL.

lado. Permanecieron en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal durante 2 meses por insuficiencia respiratoria e hipoxemia (Figura 1). En el examen físico se observó hipopigmentación generalizada en la piel (color blanco lechosa), el pelo (blanco) y los ojos (celestes-rojizos), asociada a nistagmo (Figuras 2, 3, 4, 5 y 6). Como antecedentes familiares relevantes, su madre y una hermana presentan piel

fototipo I-II y ojos muy claros (los maternos descritos por el servicio de genética como "color agua"). Se les diagnosticó AOC. Los resultados de los exámenes complementarios realizados (ecografía cerebral, otoemisiones acústicas, ecocardiograma y pesquina neonatal de la Fundación Endocrinológica Infantil -FEI-) estuvieron dentro de los parámetros normales.



Figura 1: Mellizas con albinismo oculocutáneo (nacimiento). Figura 2: Detalle de cejas, pestañas y pelo blanco; y de ojos celeste-rojizos. Figura 3: Detalle del pelo, las cejas y las pestañas blancas. Figura 4: Niña con pelo blanco y piel blanco lechosa. Figura 5: Hermana con pelo blanco y piel blanco lechosa. Figura 6: Mellizas con albinismo oculocutáneo (12 meses de vida).

COMENTARIO

El albinismo es una patología congénita de carácter autosómico recesivo, que compromete ambos sexos por igual.^{1,2} Se caracteriza por presentar alteraciones pigmentarias que varían desde la ausencia completa o parcial de melanina en la piel, el pelo y los ojos (AOC)^{1,4}, hasta la ausencia de pigmento únicamente en el iris, que se denomina albinismo ocular.^{1,5} La prevalencia mundial es de 1 en 20.000 personas.⁶

La causa del albinismo se basa en la alteración de la producción de melanina, debido a la ausencia de la enzima tirosinasa u otras anomalías en su vía sintética dentro de las células.¹ La ausencia o disminución de melanina en la piel se traduce en hipopigmentación generalizada, con piel de color

lechoso o cremoso y pelo blanco o amarillento.² Tanto la eumelanina (que otorga el color negro-amarillado) como la feomelanina (amarillo-anaranjado) son dependientes de la actividad del gen de la tirosinasa (*TYR*, que mapea en 11q14.3). Este se expresa en los melanocitos y controla el paso principal en la producción de pigmento.^{1,3,7}

La melanina posee un efecto fotoprotector contra la carcinogénesis cutánea debida a la radiación ultravioleta (RUV).⁸ Los individuos albinos no se broncean con la exposición solar y presentan una severa fotosensibilidad cutánea, con riesgo aumentado de padecer quemaduras solares y cánceres de piel, especialmente epiteliomas espinocelulares (con un riesgo mil veces mayor respecto a la pobla-

Mellizas con albinismo oculocutáneo

VIVIANA KIZLANSKY ET AL.

ción general).^{1,2,6,9,10}

Respecto al compromiso ocular, este se manifiesta con fotofobia, nistagmo, disminución de pigmento en la retina e hipoplasia de la fovea. Estas alteraciones provocan una disminución de la agudeza visual o ceguera y una reducción del pigmento del iris, que le otorga a los ojos un aspecto translúcido. Además, existe un trayecto anormal de las conexiones neuronales de la retina con el cerebro, con la consecuente aparición de nistagmo y pérdida de visión binocular^{1,2,6}, que los torna más vulnerables a sufrir accidentes.¹¹

Como resultado de la heterogeneidad genética y clínica, resulta dificultosa la diferenciación clínica entre las distintas formas de AOC.¹² La caracterización de sus distintos subtipos, previamente basada en las manifestaciones clínicas, ha evolucionado a una clasificación molecular, secundaria a la identificación de los genes causantes.¹³ Los AOC se dividen en:

-Por defectos específicos en la vía sintética de la melanina: el **AOC tipo 1** causado por mutaciones en el gen *TYR*, que codifica la tirosinasa (enzima principal en la síntesis de melanina)², es la forma más severa de albinismo¹⁴ y el más frecuente en la población caucásica¹² (subtipos **AOC1A**: tirosinasa negativo, fenotipo totalmente despigmentado de por vida con piel y pelo blanco, y ojos azules, marrones o rosas¹⁵⁻¹⁷; **AOC1B**: nacen con pelo blanco que se torna rubio o amarillo con el tiempo¹⁵; **AOC1** termosensible: la tirosinasa mutada presenta una actividad disminuida a temperaturas entre 35° y 37 °C); el **AOC tipo 2** o “tirosinasa positivo” (debido a mutaciones en el gen *OCA2*) es el más frecuente a nivel mundial¹², y los **AOC tipo 3** (por mutaciones en el gen *TYRP*), **4** (por mutaciones en el gen *MAPT/SLC45A2*), **5** (por mutaciones en el cromosoma 4q24, sin haberse identificado aún el gen involucrado), **6** (por mutaciones en el gen *SLC24A5*) y **7** (por mutaciones en el gen *C10orf11*).¹⁸

-Por defectos no relacionados con la vía sintética de la melanina: **AOC sindrómicos**, como ser: síndrome de Chediak-Higashi, de Hermansky-Pudlak, de Cross, de Tietz, de Prader-Willi y de Angelman (todos ellos causados por mutaciones en proteínas no relacionadas con la síntesis de melanina).²

La sospecha diagnóstica es clínica y el diagnóstico definitivo del tipo de AOC se confirma con la detección del defecto molecular subyacente.² Resulta difícil identificar el subtipo correcto de albinismo por las características clínicas solamente, por lo que el análisis molecular resulta una herramienta esencial para el correcto diagnóstico y subtipificación de los distintos tipos de AOC.¹⁶ El diagnóstico prenatal de AOC tipo 1 es posible, a través de la demostración de la mutación del gen de la tirosinasa (*TYR*), por amniocentesis o biopsia fetal.⁶

Respecto a la histopatología cutánea, esta muestra un número normal de melanocitos epidérmicos con una estructura conservada.

Los diagnósticos diferenciales deben realizarse con aquellas enfermedades que cursen con hipopigmentación de piel, pelo y ojos (ya sean las distintas formas de AOC o enfermedades metabólicas, como homocisteinuria, histidinemia y fenilcetonuria) y con enfermedades que presenten hipopigmentación de piel o pelo (síndromes de Griscelli, Elejalde y Menkes, entre otros).²

El desarrollo físico e intelectual de las personas con albinismo, así como su estado general de salud, habitualmente es normal, aunque su calidad de vida se encuentra afectada principalmente por el compromiso visual.¹¹

El tratamiento se basa en fotoprotección apropiada (pantallas solares, ropas, gorros y lentes de sol) y un estrecho seguimiento oftalmológico y dermatológico de por vida.²⁻⁶

Motiva nuestra presentación la escasa frecuencia comunicada en la literatura de la ocurrencia de AOC en mellizos.

TRABAJO ORIGINAL
Mellizas con albinismo oculocutáneo

VIVIANA KIZLANSKY ET AL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Renugadevi K, Sil AK, Perumalsamy V, Sundaresan P. Spectrum of candidate gene mutations associated with Indian familial oculocutaneous and ocular albinism. *Mol Vis*. 2010; 16:1514-24.
2. Boggio P. Albinismo cutáneo. En: Larralde M, Abad E, Luna P, eds. *Dermatología Pediátrica*. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2010:81-3.
3. Saleha SB, Ajami M, Jamil M, Nasir M, Hameed A. MC1R gene mutation and its association with oculocutaneous albinism type (OCA) phenotype in a consanguineous Pakistani family. *J Dermatol Sci*. 2013; 70:68-70.
4. Budisteanu M, Arghir A, Chirieac SM, Cardos G, Lungeanu A. Oculocutaneous albinism associated with multiple malformations and psychomotor retardation. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27:212-4.
5. Mauri L, Barone L, Al Oum M, Del Longo A, Piozzi E, Manfredini E, et al. SLC45A2 mutation frequency in oculocutaneous albinism Italian patients doesn't differ from other European studies. *Gene*. 2014; 533:398-402.
6. Claas M, Timmermans A, Bruinse HW. Case report: a black and white twin. *J Perinatol*. 2010; 30:434-6.
7. Jaworek TJ, Kausar T, Bell SM, Tariq N, Maqsood MI, Sohail A, et al. Molecular genetic studies and delineation of the oculocutaneous albinism phenotype in the Pakistani population. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:44.
8. Sengupta M, Sarkar D, Mondal M, Samanta S, Sil A, Ray K. Analysis of MC1R variants in Indian oculocutaneous albinism patients: highlighting the risk of skin cancer among albinos. *J Genet*. 2013; 92:305-8.
9. Caldarola G, Fania L, Fossati B, Zampetti A, Broganelli P, Massi G, et al. Dermoscopy of melanocytic lesions in patients affected by oculocutaneous albinism: a case series. *Dermatology*. 2013; 226:358-61.
10. Baskurt H, Celik E, Yesiladali G, Tercam M. Importance of hereditary factors in synchronous development of basal cell carcinoma in two albino brothers: case report. *Ann Plast Surg*. 2011; 66:640-2.
11. Gamella J, Carrasco-Muñoz E, Núñez Negrillo A. Oculocutaneous albinism and consanguineous marriage among Spanish gitanos or Calé. A study of 83 cases. *Coll Antropol*. 2013; 37:723-34.
12. Gargiulo A, Testa F, Rossi S, Di Iorio V, Fecarotta S, de Berardinis T, et al. Molecular and clinical characterization of albinism in a large cohort of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:1281-9.
13. Wei AH, Zang DJ, Zhang Z, Liu XZ, He X, Yang L, et al. Exome sequencing identifies SLC24A5 as candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:1834-40.
14. Liu J, Choy KW, Chan LW, Leung TY, Tam PO, Chiang SW, et al. Tyrosinase gene (TYR) mutations in Chinese patients with oculocutaneous albinism type 1. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38:37-42.
15. Wei AH, Yang XM, Lian S, Li W. Genetic analyses of Chinese patients with digenic oculocutaneous albinism. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126:226-30.
16. Park SH, Chae H, Kim Y, Kim M. Molecular analysis of Korean patients with oculocutaneous albinism. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56:98-103.
17. Oetting WS, Handoko HY, Mentink MM, Paller AS, White JG, King RA. Molecular analysis of an extended family with type IA (tyrosinase-negative) oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol*. 1991; 97:15-9.
18. Rimoldi V, Straniero L, Asselta R, Mauri L, Manfredini E, Penco S, et al. Functional characterization of two novel splicing mutations in the OCA2 gene associated with oculocutaneous albinism type II. *Gene*.