

Pruebas electrofisiológicas en el diagnóstico de albinismo

M. González Sastre
J. Català
M. Vidal Santacana

Hospital Universitari
Sagrat Cor
Institut Català
de Retina
Hospital Sant Joan
de Déu
Barcelona

Resumen

Presentamos un estudio retrospectivo de una serie de casos de niños que presentan nistagmus en los primeros meses de vida, con sospecha diagnóstica de albinismo. La prueba que confirma tanto las formas oculares como las oculocutáneas de albinismo son los potenciales evocados visuales, que muestran la asimetría de respuesta interhemisférica típica debido a la decusación anómala en el quiasma óptico de las fibras de la retina temporal. Por tanto, es una prueba importante para realizar el diagnóstico diferencial en un niño que presente nistagmus, y para hacer el diagnóstico definitivo de albinismo.

Resum

Presentem un estudi retrospectiu d'una sèrie de casos de nens que presenten nistagmus en els primers mesos de vida, amb sospita de diagnòstic d'albinisme. La prova que confirma tant les formes oculars com les oculocutànies d'albinisme són els potencials evocats visuals, que mostren l'asimetria de resposta interhemisfèrica típica degut a la decusació anòmala en el quiasma òptic de les fibres de la retina temporal. Per tant, és una prova important per fer el diagnòstic diferencial en un nen que presenti nistagmus, i per fer el diagnòstic definitiu d'albinisme.

Summary

We present a retrospective case series of children who presented nystagmus in the first days of life suspicious for albinism. Visual evoked potentials (VEP) can confirm both ocular and oculocutaneous forms of albinism, identifying the typical asymmetric interhemispheric response secondary to chiasmal misrouting. We conclude that VEP is an important test in the differential diagnosis of a child with nystagmus, and, therefore, in the diagnosis of albinism.

Introducción

El albinismo es un trastorno genético que se caracteriza por la disminución total o parcial de la síntesis de melanina^{1,2}. La prevalencia en la población general es de 1/17.000¹, y afecta a todas las razas¹.

Puede producirse por mutaciones en diferentes genes que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis de la melanina (Figura 1). Esta afectación a diferentes niveles enzimáticos tiene como resultado un fenotipo heterogéneo, dando diferentes formas de una misma patología^{1,3,4}.

Principalmente el albinismo se divide en dos tipos^{1,3,5}:

- *Albinismo oculocutáneo (OCA)*: se caracteriza por la disminución de la cantidad de melanina en los melanosomas¹. Los pacientes presentan falta de pigmentación en la piel, folículos pilosos, iris y retina. El patrón de herencia es *autosómica recesiva*. Se clasifica en 3 subtipos según el gen afectado, y por lo tanto, la enzima codificada por dicho gen¹:
 - *OCA 1*: se afecta el gen que codifica la Tirosinasa (cromosoma 11q14-21). Forma más frecuente, y la más frecuente en caucásicos. Incluye 2 subformas:
 - *OCA 1A*: ausencia total de actividad tirosinasa. No tienen pigmento desde el nacimiento y no mejora con la edad. Estos pacientes tienen AV (agudeza visual) muy baja⁶.

Correspondencia:
Montse González Sastre
E-mail: montse_gonzalez_sastre@hotmail.com

- *OCA1B*: actividad residual tirosinasa del 1-10%. Presentan varios grados de pigmentación al nacer que aumenta en 2^a-3^a década de la vida.
- *OCA 2*: afecta el gen que codifica la proteína P (cromosoma 15q11.2-q12). Es la forma más frecuente en África.
- *OCA 3*: afecta el gen que codifica para la enzima TRP-1. Sólo afecta a población africana y afro-americana. No se conoce en caucásicos.
- *Albinismo ocular*: disminución del número de melanosomas¹. Sólo presentan síntomas y signos oculares, sin afectación cutánea.
- *Herencia recesiva ligada al X*: afecta el gen OA1 (cromosoma Xp22.3). Es la segunda forma más frecuente de albinismo. Sólo afecta al sexo masculino. El color de la piel es normal. El 80% de mujeres portadoras tienen transluminación del iris y áreas de hipopigmentación de la retina en mosaico, pero la función visual es normal^{1,5}.
- *Herencia autosómica recesiva*: se afectan por igual ambos sexos. La exploración ocular es normal en heterocigotos.

Las formas autosómicas dominantes son muy raras. Hay formas recesivas ligadas al X asociadas a hipoacusia¹.

Además de estos dos grandes grupos, hay algunos *síndromes sistémicos* que presentan albinismo dentro de su conjunto de síntomas y signos, con *herencia autosómica recesiva*¹:

- *Hermansky-Pudlak*: gen HPS1, gen ADB3A (10q2).
- *Chédiak Higashi*: gen LYST (1q42-43).

Es importante destacar que *en cualquier forma de albinismo siempre hay afectación ocular, que es lo que nos da el diagnóstico*¹.

A nivel fisiopatológico, el déficit de melanina en el EPR (epitelio pigmentario de retina) durante el desarrollo embrionario condiciona un mal desarrollo del sistema visual, provocando que no se desarrolle bien la fovea⁷ dando *hipoplasia foveal*, y una rotación anómala de la vía óptica en el quiasma, dando una *decusación quiasmática anómala de las fibras nerviosas de la retina temporal, que se registra por PEV* (potenciales evocados visuales)^{2,4,8}. Esta alteración en el desarrollo visual condiciona la presencia de nistagmus (latente o intermitente), *baja AV* (agudeza visual) de 20/40 a 20/200, altos errores refractivos (*astigmatismo miópico*), *estrabismo*, *falta de estereopsis*⁸.

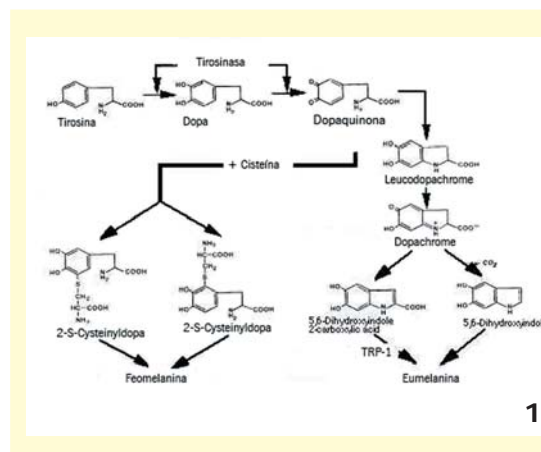


Figura 1.
Vía de síntesis de la melanina (modificado de <http://albinism.med.umn.edu/newfacts>)

El déficit de melanina a nivel ocular da como resultado *transiluminación del iris e hipopigmentación retiniana*, causando *fotofobia*. La hipopigmentación cutánea en las formas de albinismo oculocutáneo ocasiona riesgo de quemaduras solares importantes^{2,4,8}.

También hay *formas atípicas de albinismo*⁶. Por ejemplo, hay pacientes que presentan cierto grado de melanina a nivel macular y en el iris, que permite cierto desarrollo visual con ausencia de nistagmus, mejor AV y estereopsis, ausencia transluminación del iris y menor fotofobia⁶. En estas formas hay menor decusación de fibras ópticas temporales⁶. Los PEV también están alterados, ya que mientras haya fibras temporales cruzadas a nivel quiasmático los *PEV estarán alterados*. Los PEV no son suficientemente sensibles para detectar gradación en cuanto a la cantidad de fibras temporales decusadas⁶.

Aunque el diagnóstico ya se puede hacer por la clínica, en casos atípicos se puede confirmar con los PEV, que siempre estarán alterados en el albinismo porque reflejan la condición básica para el diagnóstico. Por esto, *el objetivo de nuestro trabajo es destacar la importancia de las pruebas electrofisiológicas en el diagnóstico de albinismo, tanto ocular como oculocutáneo*.

Material y métodos

Presentamos un estudio retrospectivo de una *serie de 24 casos*, 16 niños y 8 niñas (Tabla 1), que presentan nistagmus en los primeros meses de vida, con la sospecha diagnóstica de albinismo. Un caso presenta MOE (motilidad ocular extrínseca) normal. La mayoría son caucásicos, excepto un caso de raza negra. La

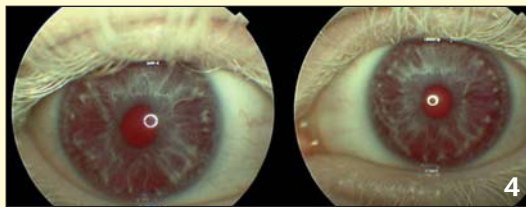
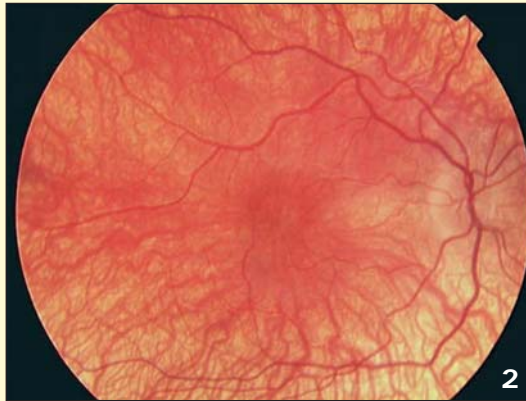
Paciente	Sexo	Edad diagnóstico (meses)	Edad actual (años)	Refracción	AV
1	M	0	16	OD: 90°-3-0,75; OI: 175°-2,75-,75	OD: 0,1; OI: 0,1
2	M	5	16	OD: 90°+1,50+3 ;OI: 90°+1,50+4	OD: 0,2; OI: 0,3
3	F	4	17	OD: 105°+3+2,50; OI: 75°+3+1,50	OD: 0,1; OI: 0,2
4	M	16	6	OD: 1; OI: 1	OD: Teller 20/260; OI: Teller 20/260
5	M	6	15	OD: 90°+0,5+1,50; OI: 90°+0,5+2	OD: 0,2; OI: 0,2
6	M	21	11	OD: 80°+0,75+4; OI: 100°+1,50+3,50	OD: 0,4; OI: 0,4
7	F	12	3		OD: Teller 20/130; OI: Teller 20/130
8	F	7	9	OD: 100°+3,25; OI: 80°+3	OD: 0,1; OI: 0,1
9	M	3	2	OD: 90°+0,75+1; OI: 90°+0,75+1	OD: Teller 20/1400; OI: Teller 20/1400
10	F	14	12	OD: 180°-1,50,2; OI: 180°-2-2,75	OD: 0,2; OI: 0,2
11	M	8	8	OD: 95°+2,50+6; OI: 105+2+6	OD: 0,1; OI: 0,1
12	M	0	19	OD: 165°-3; OI: 180°-3	OD: 0,2; OI: 0,2
13	M	0	6	OD: 10°-3,50+2,25; OI: 175°-3+2,25	OD: 0,4; OI: 0,4
14	M	0	6	OD: 10°-4+2,5; OI: 170°-4+3,25	OD: 0,2; OI: 0,2
15	M	4	2.5	OD: 90°+3+3,50; OI: 90°+2+5	OD: Teller 20/670; OI: Teller 20/670
16	M	6	8	OD: -0,75; OI: 0°-0,5	OD: 0,2; OI: 0,2
17	M	14	12	OD: 120°+1,50+3,50; OI: 75°+0,50+4	OD: 0,6; OI: 0,7
18	M	72	9		OD: 0,9; OI: 0,8
19	F	6	19	OD: 10°-4,5-2; OI: 170°-4-2	OD: 0,2; OI: 0,3
20	F	3	7	OD: 170°-1,50+7; OI: 180°-1,50+7	OD: 0,2; OI: 0,2
21	F	36	12	OD: 70°+0,75+3,50; OI: 120°+2,50+2,50	OD: 0,4; OI: 0,3
22	M	3	2		OD: Teller 20/470; OI: Teller 20/470
23	F	30	9	OD: 90°+2,5+1; OI: 90°+2,5+3,5	OD: 0,2; OI: 0,2
24	M	2	4.5	OD: neutre; OI: 90°+0,50+0,50	OD: 0,1; OI: 0,2

Tabla 1.
Características clínicas de los 24 casos revisados

Motilidad	BMC	FO	PEV	Tipo de albinismo	Antecedentes familiares
Nistagmus horizontal en resorte, fase rápida izquierda	Atrofia iris AO	Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Bisabuelo paterno afecto.
Nistagmus horizontal. Exotropia alterna	Transparencia iris	Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Padres primos hermanos, padre nistagmus
Nistagmus horizontal		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Posible AR
Nistagmus de fijación		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Raza negra
Nistagmus manifiesto latente. Exotropia intermitente	Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo		
Nistagmus manifiesto latente	Atrofia iris AO	Hipopigmentación fondo Mácula bien contrastada	Afectos	Albinismo oculocutáneo	
Nistagmus rotatorio	Atrofia iris AO	Hipopigmentación fondo. Mácula bien contrastada	No concluyente	Albinismo oculocutáneo	
Nistagmus sensorial. Ortoforia		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	
Nistagmus sensorial. Ortoforia		Hipopigmentación macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	2 tíos abuelos albinos
Nistagmus horizontal	Atrofia iris AO	Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Posible AR
Nistagmus sensorial. Exotropia alterna		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	
Nistagmus horizontal	Atrofia iris AO	Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	
Nistagmus	Atrofia iris AO	Hipopigmentación fondo. Mácula bien contrastada	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Gemelo afecto de albinismo
Nistagmus		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo oculocutáneo	Gemelo afecto de albinismo
Nistagmus		Hipopigmentación retiniana	Afectos	Albinismo ocular	Primo albino ocular
Nistagmus sensorial		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus horizontal		Normal	Afectos	Albinismo ocular	
MOE normal	Manchitas iris	Hipopigmentación fondo Mácula bien contrastada	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus manifiesto latente	Atrofia iris AO	Hipopigmentación de fondo	Afectos	Albinismo ocular	Primo NO Leber. Portadora mutaciones Leber
Nistagmus	Atrofia iris AO	Hipopigmentación de fondo Máculas contrastadas	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus manifiesto latente. Endotropia alterna		Hipopigmentación retiniana	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo ocular	
Nistagmus		Hipoplasia macular	Afectos	Albinismo ocular	

Figura 2 y 3.
Hipopigmentación retiniana
e hipoplasia foveal

Figura 4.
Transiluminación del iris



edad media de diagnóstico es de 11.33 meses (nacimiento – 6 años). Hay 8 casos con antecedentes familiares de albinismo, y un caso con antecedentes familiares de neuropatía óptica de Leber.

Presentamos en la Tabla 1 los datos epidemiológicos y los resultados de los casos analizados. Se realizan fotos de iris por transiluminación, retinografías y registro de potenciales evocados visuales (PEV) con estímulo tipo flash.

Resultados

En nuestra serie, tenemos 14 casos de albinismo oculocutáneo, y 10 casos de albinismo ocular. Todos los casos presentaban nistagmus desde los primeros meses de vida, excepto un caso con MOE normal que se diagnosticó a los 6 años en una revisión rutinaria (paciente 18). En 4 casos además presentaban estrabismo. La agudeza visual era baja en la mayoría de casos, excepto dos casos con AV normal (paciente 17 y 18). La AV se midió en 2 escalas según la colaboración del paciente, con rangos de 0.1 - 0.9 en escala decimal; en escala Teller: 20/1400 – 20/130.

La hipopigmentación retiniana, presente en 8 casos, y la hipoplasia foveal, presente en 18 casos (Figura 2) (en 1 caso, el paciente 17, el fondo de ojo era normal), así como la transiluminación del iris, presente en 9 casos (Figura 3), son relevantes para hacer el diagnóstico de albinismo, sobre todo ocular.

Pero como ya hemos comentado, *la prueba que lo confirma, tanto en las formas oculares como las oculocutáneas, son los potenciales evocados visuales*^{2,3}, que muestran la asimetría de respuesta interhemisférica típica del albinismo debido a la decusación anómala en el quiasma óptico de las fibras de la retina temporal (Figura 4). Vemos que cada ojo proyecta predominantemente al hemisferio contralateral. Se utilizan PEV tipo flash ya que tenemos poca colaboración del paciente (niños, nistagmus, baja AV con poca capacidad de fijación)⁴. *La colocación de los electrodos debe ser a ambos lados, entre 3 y 6 cm de la línea media, ya que cuanto más lejos de la línea media mejor se detecta la asimetría interhemisférica*^{5,8}. *La sensibilidad de los PEV disminuye con la edad*⁶.

Se compara la respuesta en cada hemisferio al estimular cada ojo por separado. Nos tenemos que fijar en la *onda P2 (120 ms)*. En el resultado obtenemos una *respuesta normal en la línea media y en el hemisferio contralateral* al ojo estimulado, y un *aumento de la latencia y disminución de la amplitud en el hemisferio homolateral* al ojo estimulado^{2,6} (Figura 5).

Otra forma de medir los resultados es comparar el *potencial diferencial entre los dos hemisferios (derecho - izquierdo)* al estimular cada ojo por separado, que da un patrón típico de inversión de la polaridad^{4,8} (Figura 6).

Esto se correlaciona estrechamente con la presencia de hipoplasia foveal, nistagmus y transiluminación del iris, baja AV y falta de estereopsis⁶.

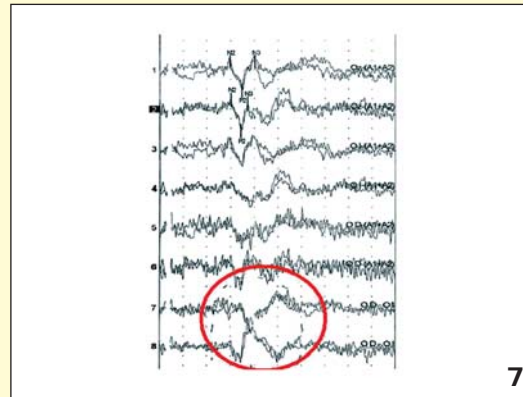
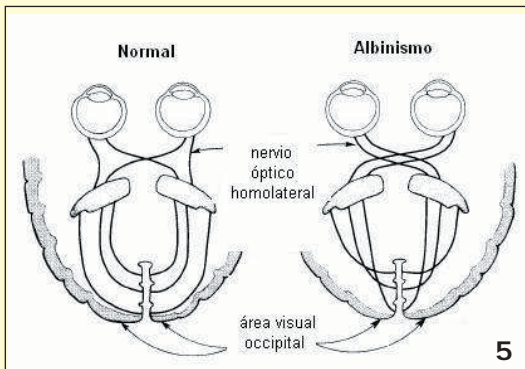


Figura 5.

Decusación anómala en el quiasma óptico de las fibras de la retina temporal, característica del albinismo (modificado de <http://albinism.med.umn.edu/newfacts>)

Figura 6.

PEV tipo flash, con aumento de la latencia y disminución de la amplitud de la onda P2 en el hemisferio homolateral al ojo estimulado. Respuesta normal en la línea media y en el hemisferio contralateral al ojo estimulado (modificado de Br J Ophthalmol. 2003;87(6):767-72)

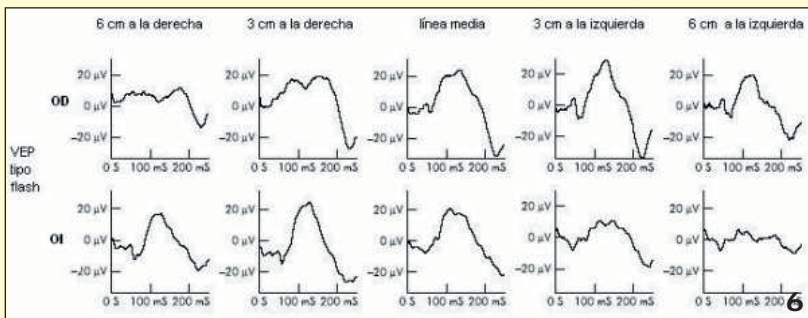


Figura 7.

Comparación del potencial diferencial entre los dos hemisferios (derecho - izquierdo): patrón de inversión de polaridad típico del albinismo

En nuestra serie todos los pacientes muestran asimetría interhemisférica, excepto 1 caso en que la prueba es no concluyente.

Discusión

Ante un niño con nistagmus y baja AV, hay que descartar causas bien definidas como el albinismo, aunque no presente hipopigmentación cutánea. Ante estos síntomas de presentación es necesario hacer un estudio con potenciales evocados visuales con valoración de la respuesta interhemisférica, que pueden dar el diagnóstico de albinismo y además valorar la funcionalidad de la vía visual en estos pacientes.

Como hemos visto hay formas atípicas de albinismo que pueden no presentar nistagmus u otros síntomas y signos oculares. Los PEV son muy útiles para confirmar el diagnóstico sobre todo en estas formas atípicas incompletas, y en las formas oculares sin afectación cutánea.

Bibliografía

1. King, *et al.* <http://albinism.med.umn.edu/newfacts>.
2. Dorey, e.a., The clinical features of albinism and their correlation with visual evoked potentials. *Br J Ophthalmol* 2003;87:767-72.
3. Sjöström, *et al.* Subnormal Visual Acuity and Albinism in Mexican 12-13 year-old children. *Documenta Ophthalmologica* 2004;108:9-15.
4. Pott, *et al.* Chiasmal coefficient of flash pattern visual evoked potentials for detection of chiasmal misrouting in albinism. *Documenta Ophthalmologica*, 2003;106:137-143.
5. Aramendía, *et al.* La electrofisiología como diagnóstico diferencial entre albinismo ocular ligado al sexo y nistagmus central. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2000;7.
6. Lee, *et al.* Stereopsis in Patients with Albinism: Clinical Correlates. *JAAPOS* 2001;5:98-104.
7. Kelly, *et al.* Topographical retinal function in oculocutaneous albinism. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1156-8.
8. Apkarian, *et al.* VEP Projections in Congenital Nystagmus; VEP Asymetry in Albinism: A Comparison Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2653-61.