



GOBIERNO DE PUERTO RICO

ADMINISTRACIÓN DE SEGUROS DE SALUD

Directora Ejecutiva | Edna Y. Marín Ramos | emarin@asespr.org

## Carta Normativa 23-0117-02

17 de enero de 2023

**A: Organizaciones contratadas de Manejo Coordinado de Salud (MCO), Grupos Médicos Primarios (GMP), y Proveedores Participantes del Plan Vital**

**RE: INCLUSIÓN DE ALBINISMO OCULOCUTÁNEO, SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK (HSP) Y SÍNDROME DE CHEDIA-HIGASHI (CHS) EN LA CUBIERTA ESPECIAL Y POLÍTICA DE MANEJO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ESTA CONDICIÓN**

Se adjunta la política # **ASES-OC-2022/P004**, la cual procura uniformar el acceso a cuidados preventivos, diagnósticos y terapéuticos que necesitan los beneficiarios diagnosticados con **Albinismo Oculocutáneo, Síndrome de Hermansky-Pudlak, y Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)**.

La política aneja tiene efectividad de inmediato. Por lo tanto, requerimos a todas las aseguradoras contratadas bajo Plan Vital que se aseguren de cumplir con lo establecido en la misma. Igualmente, les solicitamos que se aseguren de diseminar el contenido de la política entre sus respectivas redes de proveedores contratados.

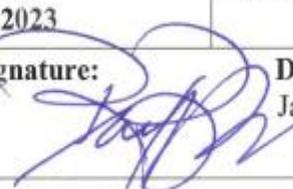
Cordialmente,

Roxanna K. Rosario Serrano, BHE, MS  
Subdirectora Ejecutiva

Anejo (1)





<b>Planificación, Calidad y Asuntos Clínicos</b> <b>Plan de salud del Gobierno (PSG)</b> <b>SALUD VITAL</b>		
<b>Policy:</b> Albinismo Oculocutáneo, Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) y Síndrome de Chediak-Higashi (CHS).		
<b>Number:</b> ASES-OC-2023/P004	<b>Effective Date:</b> January <u>1</u> , 2023	<b>Number of Pages:</b> 11
<b>Approved By:</b> Roxanna K. Rosario Serrano, BHE, MS Deputy Executive Director	<b>Signature:</b> 	<b>Date:</b> January 17, 2023
<b>Reference:</b> Contract Section ATTACHMENT 7		

## PROPÓSITO

Establecer un protocolo uniforme para incluir bajo la cubierta especial de VITAL los casos de Albinismo Oculocutáneo, Síndrome de Hermansky-Pudlak, y síndrome de Chediak-Higashi (CHS) para uniformar el acceso a cuidados preventivos, diagnósticos y terapéuticos necesarios para el manejo adecuado, ágil y eficaz.

## INTRODUCCIÓN

El albinismo es una condición genética poco frecuente asociada fundamentalmente a una deficiencia visual importante, que es específica y característica. Adicionalmente, la mayoría de las personas con albinismo pueden manifestar una pérdida parcial o total ausencia de pigmento, que sin embargo no aparece en todos los casos. Hay muchos tipos de albinismo. Conocemos por lo menos 20 genes cuyas mutaciones están asociadas a algún tipo de albinismo. Podemos conocer la causa del albinismo mediante diagnóstico genético. No existen todavía terapias aprobadas que puedan administrarse a personas con albinismo. Pero sí que hay diversas propuestas experimentales que se están investigando en la actualidad.

El albinismo es una condición hereditaria que se presenta al nacer y se caracteriza esencialmente por una ausencia o disminución del pigmento que da color a la piel, cabello y ojos. Se calcula que uno de cada 17,000 personas tiene algún tipo o variedad de albinismo. Afecta o se manifiesta en todas las razas.

En algunos casos las manifestaciones de albinismo son tan sutiles que ni la propia persona sabe que lo padece.

De una manera muy general, se puede considerar que hay dos grandes grupos de albinos:

- 1 Albinismo Oculocutáneo (OCA) por sus siglas en inglés, y
- 2 Albinismo Ocular (OA).

En el primer caso u OCA se describe una disminución de pigmento en los ojos, cabello y piel.

De este subgrupo se han descrito siete tipos o variantes, dependiendo del defecto genético que lo ocasiona. En el caso de albinismo ocular, solo suele afectarse los ojos, mientras que la piel y el cabello pudiera ser normal o presentar una coloración casi normal.

El albinismo se hereda de manera autosómica recesiva, por lo que para que se manifieste, tanto el padre como la madre deben tener el gen, y en esos casos existe un 25% de probabilidad de que cada embarazo sea de albino. En muchos casos los padres no tienen manifestaciones de albinismo, pero son portadores del gen del albinismo.

En el caso de OA, el gen del albinismo se encuentra localizado en el cromosoma X.

Este tipo de albinismo se manifiesta casi exclusivamente en varones y es transmitido por una madre portadora. En estos casos existe un 50% de probabilidades de tener un hijo con albinismo ocular (OA).

#### VARIANTES DE OCA:

No todas las personas con albinismo oculocutáneo presentan las mismas características.

OCA1: Es la variante más frecuente y corresponde al 43% de todos los OCA. Es el más frecuente en poblaciones occidentales (América y Europa). Es el tipo característico de albinismo en el que

todo el mundo piensa cuando le preguntan por el aspecto de una persona con albinismo. Es decir, una persona de pelo blanco, piel blanca o rosada muy pálida, con ojos muy claros o rojos/rosados. El albinismo OCA1 está causado por mutaciones o alteraciones en el gen de la tirosinasa (*TYR*, situado en el cromosoma 11 humano), que lleva la información genética de una de las principales enzimas responsable del primer paso de la ruta de síntesis de la melanina.

La mayoría de las personas con albinismo OCA1 presentan una agudeza visual alrededor del 10-20%, manifiestan nistagmo, fotofobia y visión tridimensional reducida.

OCA2: Mas frecuentes en personas de origen africano. El albinismo oculocutáneo de tipo 2 (OCA2), es el tipo más frecuente de albinismo en personas de raza negra, de origen africano. Está producido por mutaciones o alteraciones en el gen OCA2 (situado en el cromosoma 15 humano). Las personas con albinismo OCA2 suelen tener una agudeza visual entre el 20% (0,2) y el 30% (0,3). El color de la piel es blanco cremoso mientras que el color del pelo suele ser entre amarillo y marrón claros. Pueden aparecer pelos más oscuros en otras partes del cuerpo. El color de los ojos suele ser entre azul y marrón.

OCA3: El albinismo oculocutáneo de tipo 3 (OCA3) se asocia a mutaciones o alteraciones del gen de la proteína relacionada con tirosinasa de tipo 1 (*TYRP1*), otra de las enzimas componentes de la síntesis de eumelanina. Es un tipo de albinismo oculocutáneo no sindrómico relativamente raro fuera de África. Las personas OCA3 BOCA tienen un color de pelo entre claro y marrón y un color de piel igualmente de claro a marrón o tostado. En cuanto a las alteraciones visuales, el OCA3 probablemente sea el tipo de albinismo más leve, con una agudeza visual mayor y, frecuentemente, sin aparición de nistagmo.

OCA4: El albinismo oculocutáneo de tipo 4 (OCA4) está asociado a mutaciones o alteraciones en el gen *SLC45A2*, que codifica para una proteína de transporte asociada a melanosomas. Es el tipo de albinismo más frecuente en Japón. El color de la piel de las personas con albinismo OCA4 suele ser blanco cremoso. El color del pelo oscila entre blanco plateado y amarillo claro, y puede oscurecerse con el tiempo. El color de los ojos varía entre azul y marrón. Las personas con albinismo OCA4 pueden presentar graves deficiencias visuales, con agudezas visuales del 10% o

valores inferiores. También presentan nistagmo y visión estereoscópica reducida. No es infrecuente el estrabismo.

**OCA5:** El albinismo oculocutáneo de tipo 5 (OCA5) corresponde a mutaciones o alteraciones en un gen, todavía desconocido, asociado a la región cromosómica *4q24* del genoma humano. Ha sido detectado por vez primera en familias de origen paquistaní. La descripción de los pocos casos todavía detectados de personas con albinismo OCA5 recuerda a otros tipos de albinismo: piel blanca, pelo de color dorado, nistagmo, fotofobia, hipoplasia de la fovea (ausencia de fovea) y agudeza visual reducida.

**OCA6:** El albinismo oculocutáneo de tipo 6 (OCA6) es, junto al OCA7, uno de los últimos tipos de albinismo descritos y es extraordinariamente raro. Los primeros casos de OCA6 fueron descritos por vez primera en familias de origen chino, pero actualmente personas con albinismo OCA6 ya han sido detectadas también en Europa. Las personas con albinismo OCA6 tienen la piel blanca, color de cabellos claro (no blanco), que puede oscurecerse con el tiempo, hipoplasia de la fovea, nistagmo, fotofobia, iris transparente y agudeza visual limitada.

**OCA7:** El albinismo oculocutáneo de tipo 7 (OCA7) corresponde a mutaciones o alteraciones del gen *LRMDA*, 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 de las islas Feroe y en una persona de Lituania. Las personas con albinismo OCA7 tienen la piel blanca, más clara que la de sus padres. El color de pelo puede presentarse entre rubio claro a marrón oscuro. Presentan nistagmo, iris transparente y una agudeza visual limitada, que oscila entre un 5% (0,05) y un 30% (0,3).

Los arriba mencionados se catalogan como albinismos no sindrómicos, para diferenciarlos de otros albinos con condiciones asociadas como HERMANSKY-PUDLAK y el CHEDIAK-HIGASHI, que se denominan albinismos sindrómicos.

### SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK (HPS)

Además de los anteriores, existen otros tipos de albinismo oculocutáneo, mucho menos frecuentes, en los que la disminución o ausencia de pigmento en piel, pelo y ojos se manifiesta

de forma combinada con otros síntomas, dentro de síndromes más complejos. Es el caso del síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS), del cual existen 10 variantes, muy raro en la población en general, con una prevalencia que oscila entre 1:500.000 y 1:1.000.000 (con excepción de Puerto Rico, en donde, debido a un efecto fundador, el subtipo HPS1 representa el tipo de albinismo más común, detectado en aproximadamente 1 de cada 1.800 personas).

El efecto “fundador” se explica por la aparición espontánea de una mutación en un gen en una población en un momento determinado de la historia. Debido a la geografía del lugar, que puede limitar los movimientos de la población (por ejemplo, el convivir en una isla) y a determinados porcentajes de consanguinidad (las parejas se establecen entre individuos genéticamente relacionados) acaba expandiéndose y aparece en muchos individuos de esa misma población. El HPS, además de las características propias del albinismo oculocutáneo (problemas de pigmentación y de visión) se manifiesta adicionalmente con:

- **Manifestaciones dermatológicas:** queratosis solar, carcinoma de células escamosas y basocelulares, nevos melanocíticos, acantosis nigricans en cuello y axila, hipertrichosis y múltiples equimosis.
- **Trastornos hematológicos** como disfunción plaquetaria y diátesis hemorrágicas.
- **Problemas respiratorios** debidos a fibrosis pulmonar, el problema más grave y discapacitante, desgraciadamente con consecuencias fatales y principal causa de mortalidad en HPS1, desarrollándola prácticamente el 100% de este grupo de pacientes. La mortalidad por esta condición suele ocurrir entre los 40-50 años.
- **Problemas gastroenterológicos** conocida como colitis asociada a HPS, con una presentación muy parecida a la enfermedad de Crohn.
- **Problemas oftalmológicos:** albinismo ocular, nistagmo periódico alternante, estrabismo, pobre visión, cataratas tempranas hipoplasia de la fovea y otras lo que hace que la mayoría de estas personas sean no videntes legales.
- **Problemas renales:** Algunos pacientes desarrollan enfermedad renal crónica. La aparición de hemorragias frecuentes y/o hematomas subcutáneos en niños con albinismo oculocutáneo debe hacer sospechar de un posible diagnóstico de HPS o CHS.

## SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI (CHS)

El síndrome de Chediak-Higashi (CHS) cursa con síntomas parcialmente similares a HPS (albinismo oculocutáneo, hemorragias, hematomas...), aunque presenta adicionalmente problemas muy graves del sistema inmunológico, con una susceptibilidad aumentada frente a infecciones. Como en los casos de HPS1 y HPS4, el CHS también puede ser mortal. Las complicaciones clínicas de CHS incluyen hepatoesplenomegalia (hígado y bazo inflamados, agrandados), hipertrofia de ganglios, infecciones recurrentes respiratorias y cutáneas piogénicas (que producen pus), resultado del déficit de células polinucleares y de los linfocitos NK (del inglés “*Natural Killer*”) del sistema inmune. El pronóstico suele ser muy poco favorable, complicado frecuentemente con un deterioro neurológico progresivo. El único tratamiento actualmente es el trasplante de médula ósea. Sin el trasplante los pacientes tienen una supervivencia media de 3 años. Tras el trasplante no todos los pacientes consiguen sobrevivir.

## HALLAZGOS CLÍNICOS GENERALES

- **Nistagmos:** Movimiento involuntario del globo ocular.
- **Postura anómala de la cabeza:** El niño suele adoptar posturas no usuales para poder reducir el movimiento involuntario de los ojos y optimizar su visión.
- **Estrabismo:** desalineación del eje ocular.
- **Fotofobia:** sensibilidad aumentada a la luz y claridad
- Trastornos de refracción: Es común que presenten hipermetropía (hyperopia), miopía y Astigmatismo
- **Hipoplasia de la fovea:** Desarrollo anormal de la parte central de la retina, esto ocasiona visión defectuosa o disminuida.
- **Alteración en la trayectoria del nervio óptico:** El nervio óptico en su paso de la retina al cerebro sigue una trayectoria anómala.
  - El iris carece de pigmentación o esta disminuida, por lo que no protege adecuadamente al ojo de los rayos lumínicos, lo que se conoce como transiluminación del iris.
  - La agudeza visual puede variar y estar cerca de lo normal o hasta tener ceguera legal (menos de 20/200) o incluso peor en los casos más severos de albinismo. La visión cercana

suele ser algo mejor que la visión a distancia. Generalmente, a menor cantidad de pigmento peor visión.

En los casos de HPS, El HPS, además de las características propias del albinismo oculocutáneo (problemas de pigmentación y de visión) se manifiesta adicionalmente con:

- **Manifestaciones dermatológicas**, queratosis solar, carcinoma de células escamosas y basocelulares, nevos melanocíticos, acantosis nigricans en cuello y axila, hipertrichosis y múltiples equimosis.
- **Trastornos hematológicos** como disfunción plaquetaria y diátesis hemorrágicas, problemas respiratorios debidos a fibrosis pulmonar, el problema más grave y discapacitante, desgraciadamente con consecuencias fatales y principal causa de mortalidad en HPS1, desarrollándola prácticamente el 100% de este grupo de pacientes. La mortalidad por esta condición suele ocurrir entre los 40-50 años.
- **Problemas gastroenterológicos** conocida como colitis asociada a HPS, con una presentación muy parecida a la enfermedad de Crohn.
- **Problemas oftalmológicos**: albinismo ocular, nistagmo periódico alternante, estrabismo, pobre visión, cataratas tempranas hipoplasia de la fovea y otras lo que hace que la mayoría de estas personas sean no videntes legales.
- **Problemas renales**: Algunos pacientes desarrollan enfermedad renal crónica.

### PRUEBAS Y EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

- 1- Las pruebas genéticas ofrecen la forma más precisa de diagnosticar el albinismo. Dichas pruebas son útiles si usted tiene antecedentes familiares de albinismo. También resultan útiles para ciertos grupos de personas que se sabe padecen esta enfermedad.
- 2- Electrorretinografía. Este es un examen que puede revelar problemas visuales relacionados con el albinismo. Es realizado por un oftalmólogo.
- 3- Potenciales visuales evocados. Es un estudio que puede ser muy útil cuando el diagnóstico es incierto.

4- Examen físico: Se puede diagnosticar la afección con base en la apariencia de la piel, el cabello y los ojos.

- Falta de color en el cabello, la piel o el iris del ojo
- Piel y cabello más claros de lo normal
- Parches de piel sin color
- Estrabismo
- Sensibilidad a la luz
- Movimientos oculares rápido
- Problemas de visión o no visión funcional y legal.

5- Otros exámenes oftalmológicos:

- Prueba de músculos visuales;
- prueba de agudeza visual;
- Pruebas de refracción;
- Campos visuales;
- Pruebas de colores;
- Examen con lámparas de hendidura;
- Tonometría;
- Examen de retina con dilatación pupilar

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CONDICIÓN ESPECIAL

Se requerirá una certificación diagnóstica por uno de los siguientes especialistas:

Dermatólogo  
Oftalmólogo  
Genetista

### Y

Resultados de exámenes o pruebas que sustenten el diagnóstico como:

- Pruebas genéticas
- Pigmentos de piel

- Estudios oftalmológicos

En el caso de OCA síndromicos, también debe de acompañarse de una certificación por un hematólogo.

### EFFECTIVIDAD

La inclusión como condición especial será efectiva desde que se somete la certificación con las pruebas asociadas y el diagnóstico definitivo, según los criterios de inclusión arriba esbozados.

### DURACIÓN DE LA CUBIERTA ESPECIAL

La cubierta especial durara mientras el paciente se mantenga suscrito al Plan de Salud del Gobierno de PR.

### CUBIERTA ESPECIAL: Cubre.

1. Todos los servicios, pruebas y procedimientos médicamente necesarios de seguimiento por un oftalmólogo o dermatólogo para el manejo de la condición una vez establecido el diagnóstico.
2. En los casos de Síndrome de Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi, se cubrirán, además, los servicios, pruebas y procedimientos ofrecidos por un hematólogo.
3. Medicamentos prescritos por: oftalmólogos, dermatólogos y en los casos del Síndrome de Hermansky-Pudlak, aquellas prescritas por hematólogos, neumólogos para tratar condiciones o complicaciones en el manejo y prevención de complicaciones en esta población.
4. Lentes y espejuelos especialmente prescritos para protección, prevención y mejora de la visión, según los parámetros de cantidad y costo de estos establecidos por el Plan Vital.

Se entiende que esto debe de incluir al menos espejuelos recetados cada dos años o cuando ocurran cambios significativos de visión, hasta un costó máximo por espejuelos que no excederá los \$ 400.00 por unidad.

5. Cremas de protección solar específicas para prevención de complicaciones por exposición a los rayos ultravioletas. Estas lociones o cremas tienen que ofrecer un factor de protección solar SPF de 50 o más y proteger contra rayos ultravioletas A y B (UVA y UVB)

La recomendación es de unas 24 onzas al mes (tres (3) botellas de 8 oz. /mes).

### LIMITACIONES Y EXCLUSIONES

Tratamiento y manejo dentro de la Jurisdicción de Puerto Rico.

Terapias experimentales.

Tratamientos de modificación Genética.

Todas las limitaciones o exclusiones que apliquen al PSG

### ACCESO A TRATAMIENTO

Según dispuesto en la cubierta especial, no se requerirán referidos ni contrafirma del médico primario para visitas y seguimientos con los especialistas: oftalmólogos y dermatólogos y, en los casos de Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi, las visitas al hematólogo.

Referencias:

1. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS). Updated 07/2018.
2. Hermansky and Pudlak: Albinism associated with Hemorrhagic Diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow. Report of two cases with histochemical studies. Blood 1959; 14 (2): 162-169.
3. Izquierdo, Natalio - comunicaciones personales varias.
4. Mayo Clinic: Albinism
5. Medline Plus. Última revisión 10/26/2017
6. NOAH - The National Organization for Albinism and Hypopigmentation PO Box 959, East Hampstead, NH 03826-0959
7. © Orphanet version 5.33.0 - Last updated: 2020-01-20
8. Power et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:52
9. ¿Qué es el albinismo? Lluís Montoliu y Ana Yturralde (ALBA, 2018)
10. Senado de Puerto Rico. P. del S. 1127 18 de octubre de 2018



11. Senado de Puerto Rico. P. del S. 247 de 18 de marzo de 2021
12. Síndrome de Hermansky-Pudlak en Puerto Rico, características dermatológicas. Sánchez, Néstor, Santos Malavé Gabriel, Izquierdo, Natalio. Galenus, vol. 88/año 14/número 1 febrero-marzo 2021, págs. 32-34.
13. Treat Oculocutaneous Albinism with Gene Therapy Journal of Advances in Biology & Biotechnology 16(3): 1-12, 2017; Article no. JABB.38504 ISS: 2394-1081
14. Yang et al. BMC Medical Genetics (2019) 20:106; Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 1 and 2 with four novel mutations