



Erasmus + ID: KA210-ADU-0801C1ED- 20 May 2021

Lezione n° 4

Approfondimento patologie rare Sindrome di Alström

Cos'è?

La sindrome di Alström (AS) è una malattia multisistemica rara, caratterizzata da distrofia dei coni e dei bastoncelli, sordità, obesità, insulino-resistenza ed iperinsulinemia, diabete mellito tipo 2, cardiomiopatia dilatativa (CMD) e disfunzione epatica e renale progressiva.

Si ritiene che la prevalenza in Europa e nel Nord America sia di 1/1.000.000, mentre è stata rilevata una frequenza molto più elevata in alcune popolazioni con un alto livello di consanguineità o isolate dal punto di vista geografico. Sono stati descritti oltre 950 casi.

Il quadro clinico, l'età d'esordio e la gravità della malattia variano significativamente tra famiglie e anche all'interno della stessa famiglia. La distrofia dei coni e dei bastoncelli, che di solito esordisce poche settimane dopo la nascita con nistagmo ed estrema fotodisforia o sensibilità alla luce, è progressiva ed esita nella cecità, in genere prima della seconda decade di vita. La maggior parte dei pazienti sviluppa una sordità neurosensoriale lieve-moderata bilaterale a progressione lenta. La malattia si associa a fibrosi multiorgano. Circa due terzi dei pazienti sviluppano la CMD in epoca neonatale o durante l'adolescenza. I pazienti di qualsiasi età sono a rischio di insufficienza cardiaca congestizia improvvisa. L'obesità associata ad iperfagia, l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia sono segni clinici costanti che esordiscono precocemente. Di solito l'insufficienza epatica esordisce durante l'infanzia con la steatosi (fegato grasso). Alcuni pazienti presentano cirrosi, ipertensione portale ed insufficienza epatica. Altri segni clinici comuni sono la malattia respiratoria cronica (bronchite/polmonite), l'ipertensione polmonare, l'otite media ricorrente e l'ipertrigliceridemia. La nefropatia a progressione lenta può esitare nell'insufficienza renale terminale. I pazienti hanno una facies caratteristica che comprende i capelli sottili, la stempiatura precoce, gli occhi infossati, il viso arrotondato e le orecchie spesse. La maggior parte dei bambini presenta i caratteristici piedi larghi, grossi e piatti, e le dita delle mani e dei piedi corte e tozze, in assenza di polidattilia o sindattilia. Sono stati descritti pazienti affetti da ipogonadismo (maschi) ed iperandrogenismo (femmine). Nella maggior parte dei pazienti l'intelligenza è normale, ma sono stati documentati casi di ritardo dello sviluppo globale e disabilità intellettiva. Dato che alcuni fenotipi si sviluppano lentamente, si possono osservare quadri clinici non classici.

Come si trasmette la sindrome di Alström?

La trasmissione è autosomica recessiva. Si raccomanda la consulenza genetica.

La AS è causata da mutazioni nel gene ALMS1 (2p13.1), la cui funzione molecolare non è nota, ma che avrebbe un ruolo nella funzione ciliare, nel controllo del ciclo cellulare e nel trasporto intracellulare.

La diagnosi prenatale è possibile se in un membro della famiglia è stata individuata una mutazione di ALMS1.

Come avviene la diagnosi della sindrome di Alström?

La diagnosi di sindrome di Alström non è agevole, per il sovrapporsi di alcuni aspetti clinici di questa patologia con altre malattie. La sindrome è molto rara, poco conosciuta e talvolta i pazienti con ALMS vengono erroneamente considerati affetti da altre patologie più note quali ad esempio la sindrome di Bardet-Biedl, l'amaurosi congenita di Leber, la cardiomiopatia dilatativa sporadica, la sindrome di Usher e alcuni disordini mitocondriali. Oltre al caratteristico fenotipo e correlati clinici per porre diagnosi di sindrome di Alström è necessario effettuare uno studio del gene ALMS1 per la ricerca di mutazioni.

Segni clinici molto frequenti:

Sistemi coinvolti:

Sistema visivo.

La distrofia retinica compare molto precocemente, solitamente già nel primo anno di vita, e la retinopatia pigmentosa è un aspetto distintivo dell'ALMS. Fra i disturbi visivi iniziali ricordiamo il nistagmo che compare precocemente già nei primi mesi di vita, il blefarospasmo secondario a fotofobia, e una riduzione dell'acuità visiva. Nella prima decade di vita si osserva una progressiva perdita della vista che conduce solitamente a cecità, sino alla perdita della percezione della luce, nella seconda decade. Un altro aspetto tipico del coinvolgimento oculare nell'ALMS è dato dalla comparsa di cataratta sottocapsulare posteriore. In alcuni pazienti si possono anche osservare atrofia dell'iride, drusen della papilla del nervo ottico, degenerazione maculare con aspetto a cellophane, perdita del riflesso foveale e un aspetto a sale e pepe che interessa il polo posteriore dell'occhio. La fluorangiografia mostra un'atrofia epiteliale pigmentosa della retina confluyente, severa e diffusa. Il nistagmo tende generalmente a diminuire con il passare degli anni e talvolta scompare completamente. La degenerazione retinica si caratterizza inoltre per la precoce perdita della visione centrale.

L'esame oftalmoscopico non è solitamente utile per la diagnosi precoce dell'ALMS perché può evidenziare un quadro completamente normale, soprattutto nel primo anno di vita. Più avanti è possibile invece riscontrare la tipica riduzione del diametro dei vasi, il pallore a livello della papilla del nervo ottico e la degenerazione retinica. Tuttavia, in alcuni pazienti l'esame oftalmoscopico del fondo oculare è fortemente ostacolato dalla presenza di cataratta.

Sistema uditivo.

L'ipoacusia di tipo neurosensoriale, progressiva e bilaterale, è tipicamente osservabile nei pazienti con ALMS. Al contrario la funzione vestibolare sembra essere conservata. Rispetto alla popolazione generale le infezioni dell'orecchio medio iniziano molto più precocemente nei bambini e con una maggiore frequenza.

Poiché l'ipoacusia progredisce lentamente e inizia dopo l'acquisizione delle capacità verbali solitamente non si associa anche una compromissione del linguaggio. I primi sintomi di ipoacusia sono caratterizzati dalla comparsa di tinniti, acufeni e il paziente perde progressivamente la capacità di comprendere le parole. L'audiogramma mostra generalmente un peggioramento progressivo e simmetrico della percezione dei suoni sia per le alte che per le basse frequenze. L'impiego di protesi acustiche permette tuttavia di correggere il difetto dell'udito nella maggior parte dei casi.

Sistema endocrino-metabolico

Una caratteristica comune a molti pazienti con ALMS è data dal riscontro precoce di iperinsulinemia, secondaria a resistenza periferica, che nel corso degli anni porta fino a quadri conclamati di diabete mellito di tipo 2. Le basi molecolari dell'insulino-resistenza nell'ALMS non sono state ancora chiarite. I pazienti ALMS diabetici tendono ad essere maggiormente responsivi alla terapia con ipoglicemizzanti orali piuttosto che all'insulina e quando questa è necessaria si rendono necessari dosaggi molto elevati per ottenere un buon controllo metabolico.

Nell'ALMS sono state segnalate alterazioni del metabolismo lipidico e in particolare elevati livelli di trigliceridi (fino a più di 1600 mg/dl) non sempre correlabili al grado di insulino-resistenza o diabete.

La bassa statura è una caratteristica tipica dei pazienti adulti mentre nei bambini si osserva frequentemente un'altezza normale o superiore alla media. Sempre nei bambini è riscontrabile un'età ossea avanzata. Esistono inoltre sporadiche segnalazioni che evidenziano un deficit di ormone della crescita nell'ALMS.

Nei maschi è presente un ipogonadismo ipergonadotropo, con elevati valori basali di LH-FSH e riduzione dei livelli di testosterone. Talvolta le donne presentano irregolarità mestruali e iperandrogenismo, ma non sono stati riportati casi di ipogonadismo. Fino ad oggi nessun paziente con ALMS ha avuto figli. Una certa percentuale di pazienti sembra essere inoltre affetta da ipotiroidismo non autoimmune.

L'obesità è una caratteristica peculiare e costante dell'età pediatrica, ma la sua eziologia è del tutto sconosciuta. Il peso alla nascita nei pazienti con ALMS è tuttavia normale, poi aumenta progressivamente, e a partire dalla seconda-terza decade di vita si assiste generalmente ad una progressiva normalizzazione del peso.

Sistema cardiocircolatorio

La cardiomiopatia dilatativa è frequentemente osservabile nei pazienti con ALMS e ad essa è imputabile una percentuale non trascurabile dei decessi. Nella storia naturale della cardiopatia sembrano distinguersi due gruppi di pazienti: quelli in cui la cardiomiopatia dilatativa si presenta precocemente talvolta come primo segno della malattia già in età infantile (solitamente entro il primo anno di vita), e quelli in cui la cardiomiopatia insorge più tardivamente nell'età giovane-adulta. La maggior parte dei bambini sopravvive al primo episodio di scompenso cardiaco, anche se una parte di essi potrà andare incontro a recidive nelle decadi successive fino alla progressiva comparsa di insufficienza cardiaca congestizia. Da un punto di vista istopatologico il rilievo più importante è rappresentato ancora una volta dalla marcata fibrosi del tessuto cardiaco. Malgrado la fibrosi sia una caratteristica peculiare della malattia non è stata tuttavia mai documentata un'aumentata prevalenza di aritmie.

Sistema urinario

I pazienti con ALMS presentano con una certa frequenza, soprattutto dopo la seconda-terza decade di vita, un progressivo peggioramento della funzione renale. Dal punto di vista anatomopatologico è osservabile, infatti, un processo di grave nefroangiosclerosi. L'insufficienza renale può condizionare fortemente la prognosi a lungo termine dei pazienti.

Sistema gastrointestinale

I pazienti affetti da ALMS presentano spesso segni clinici e laboratoristici di coinvolgimento epatico con tipico riscontro di elevazione delle transaminasi. I meccanismi patogenetici del danno epatico

sono sconosciuti e tale organo viene interessato da uno spettro assai ampio di lesioni che partono dalla semplice steatosi fino a quadri di cirrosi conclamata anche sul piano clinico con ipertensione portale. Alcuni autori hanno sostenuto che alla base dell'insufficienza epatica vi sia un'anormale funzione mitocondriale. Non sembra che siano comunque coinvolti meccanismi autoimmuni, virali o metabolici. L'insufficienza epatica costituisce una causa di decesso relativamente frequente nei pazienti con ALMS. L'ipertensione portale è una complicanza della cirrosi epatica e spesso si manifesta con varici esofagee, ascite ed encefalopatia. In alcuni pazienti è riscontrabile reflusso gastroesofageo. Raramente si osservano pancreatiti acute, la cui causa sembra da ascrivere all'ipertrigliceridemia.

Sistema cognitivo.

La maggior parte dei pazienti affetti da ALMS presenta un'intelligenza normale, con normale sviluppo cognitivo, anche se sono stati segnalati alcuni casi con ritardo mentale, difetti del linguaggio, difficoltà nel risolvere problemi e problematiche psichiche. Circa un terzo dei pazienti sembra avere disturbi neurologici.

Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili per la sindrome di Alström?

Non sono stati descritti trattamenti specifici per la sindrome di Alström. È necessario un approccio multidisciplinare al paziente, effettuato da specialisti esperti in questa patologia, al fine anche di prevenire le sue molteplici complicanze. La sindrome di Alström non coinvolge solo il paziente, ma anche la sua famiglia alla quale è quindi necessario fornire un adeguato supporto.

Centri di riferimento membri di una ERN (European Reference Network)

Campania: Napoli-Centro di Riferimento per la nefrologia Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

Emilia Romagna: Bologna- Centro di Riferimento per le malattie renali pediatriche Policlinico S. Orsola-Malpighi - Area S. Orsola

Lazio: Roma - Centro di Riferimento per la nefrologia

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Campania: Napoli -Centro di Riferimento per le malattie renali pediatriche A.O.R.N. Santobono-Pausilipon-Annunziata

Campania: Napoli - Centro di Riferimento per le retinopatie ereditarie AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"- Cappella Cangiani

Campania: Napoli - Centro di Riferimento per la dismorfologia Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

Emilia Romagna: Bologna- Centro di Riferimento Regionale per la dismorfologia Policlinico S. Orsola-Malpighi - Area S. Orsola

Emilia Romagna: Reggio Emilia - Expert Center on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability_Reggio Emilia AUSL IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova

Emilia Romagna: Reggio Emilia - Expert Center for rare primary hyperaldosteronism and for rare endocrine conditions AUSL IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova

Lazio: Roma - Expert Center on Rare Eye Diseases_Rome Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Lazio: Roma - Centro Esperto per le malattie rare con indicazione al trapianto IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - SEDE GIANICOLO

Lazio: Roma - Centro di Riferimento per le malattie renali pediatricheIRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - SEDE GIANICOLO

Lazio: Roma - Consulenza dismorfologica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - SEDE GIANICOLO

Lazio: Roma - Expert Center for rare endocrine diseases Policlinico Umberto I

Liguria: Genova - Centre of Expertise for rare pediatric endocrine diseases IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico

Lombardia: Milano - Expert Center on Inherited Retinal Disorders ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo - Università degli Studi di Milano

Lombardia: Milano - Centro di Riferimento per le malattie renali pediatriche Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico.

Lombardia: Milano - Centro di Riferimento per la dismorfologia Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Sicilia: Messina - Expert center for rare endocrine diseases A.O.U. Policlinico "G. Martino"

Toscana: Firenze - Centro di riferimento per le patologie renali rare Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer

Toscana: Firenze - Centro di Riferimento per le degenerazioni retiniche ereditarie Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Toscana: Siena - Centro di Riferimento per la dismorfologia Azienda Ospedaliera Universitaria Senese - Policlinico Santa Maria alle Scotte

Veneto: Camposampiero-Centro di Riferimento per la retinite pigmentosa della Regione Veneto Azienda ULSS 6 Eugenea - Ospedale di Camposampiero

Veneto: Padova-Centro di Riferimento per le malattie renali pediatriche Azienda Ospedaliera di Padova

Veneto: Padova-Centro di riferimento per la dismorfologia Azienda Ospedaliera di Padova

Veneto: Verona -Expert center on Rare Endocrine Conditions_Verona Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Ospedale Borgo Trento

Liguria:Genova - Expert Center on Rare Eye Diseases_Genova IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - IST – DIMI

Piemonte: Torino - Expert Center on Transplantation in Children_Torino A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale Molinette

Veneto: Padova-Centro di Riferimento per le malformazioni cranio-facciali rare Azienda Ospedaliera di Padova

Lazio: Roma - I Centro di Riferimento per le malattie neurologiche pediatriche rare IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - SEDE SAN PAOLO

Veneto: Mestre - Centro di Riferimento per le malattie oculari rare Azienda Ulss 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo

Campania: Napoli - Consulenza Specialistica per le malattie dell'occhio ereditarie AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"- Cappella Cangiani



Funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union