

Síndrome de Alström

Primer caso descrito en Argentina

Sonia C. Mastrapasqua

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial Neuquén. Neuquén. Argentina.

RESUMEN

El Síndrome de Alström es un trastorno hereditario con carácter autosómico recesivo, extremadamente infrecuente (alrededor de 450 casos en el mundo), caracterizado por daño multiorgánico. Sus manifestaciones clínicas incluyen: degeneración pigmentaria de la retina, obesidad infantil, sordera neurosensorial, hiperinsulinemia, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, alteraciones hepáticas, gastrointestinales, urológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocardiopatía dilatada y falla renal. Se presenta una paciente de 21 años de edad, con cariotipo normal (46 XX) cuyo estudio genético se encuentra en marcha para detectar mutaciones de su ADN. Este es el primer caso descrito en Argentina y se remarca la presencia de nefrocalcinosis hallazgo hasta ahora no relatado en otras publicaciones.

Palabras clave: Síndrome de Alström-hiperinsulinemia-obesidad infantil-degeneración pigmentaria de la retina-falla renal.

ABSTRACT

Alström Syndrome is a rare autosomal recessive inherited disorder (approximately 450 cases known worldwide) characterized by multiorgan involvement. The clinical features include: retinal pigmentary degeneration, obesity during childhood, bilateral neurosensorial hearing impairment, hyperinsulinemia, insuline resistance and Non Insuline Dependent Diabetes Mellitus, dislipemia, hepatic dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, dilated cardiomyopathy and renal failure. We present here a 21 years old female, whose genetic tests have shown normal karyotype (46 xx) and mutation analysis is underway. This is the first case reported in Argentina, and the first, to our knowledge, presenting with nephrocalcinosis.

Key words: Alström Syndrome-hyperinsulinemia-dislipemia-children obesity-retinal pigmentary degeneration-renal failure.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alström es un trastorno genético muy infrecuente, descrito por Alström y Hallgren en Suecia en 1959, con afectación de múltiples órganos y sistemas⁽¹⁾. En la actualidad hay identificados alrededor de 450 individuos en 40 países.

El objetivo de este trabajo es presentar el primer caso descrito en nuestro país, enfatizando el hallazgo de nefrocalcinosis, que hasta el momento no ha sido mencionado en otras presentaciones.

CASO CLINICO

A.S. es la primogénita de una familia sin antecedentes de cosanguinidad. Su padre y su tío paterno presentan antecedentes de mieloma múltiple. No hay otros datos relevantes.

Cronología de las manifestaciones clínicas:

* Alteraciones visuales:

Durante el primer año de vida desarrolló nistagmus y fotofobia, el electroretinograma mostró distrofia de conos.

* Trastornos endócrinos y metabólicos:

- Con adecuado peso al nacer, desarrolló obesidad troncal durante el primer año (incrementos mayores a 1 kg/mes). Cierta retraso en su desarrollo motor (se sentó a los 8 meses, y deambuló a los 18), que se atribuyó al sobrepeso y a las dificultades visuales mencionadas.
- insulino-resistencia diagnosticada a los 12 años.
- hiperinsulinemia (desde la pubertad) y diabetes mellitus no insulino-dependiente, (insulinemia en valores alrededor de 150 U/l, para un normal de 60).
- dislipidemia: colesterolemia 300 mg%, trigliceridemia 350-400 mg%.
- menarca a los 13 años, e irregularidades menstruales, sin otros hallazgos ginecológicos ecográficos.
- Dosaje de hormonas tiroideas normales.

*** Aparato gastrointestinal:**

- a) episodios de elevación intermitente de transaminasas hepáticas desde los 11 años, y patrón ecográfico de hígado graso.
- b) reflujo gastrointestinal.

*** Aparato Respiratorio:**

Neumonías a repetición (algún episodio requirió internación) y broncospasmo desde la infancia. La espirometría actual muestra un patrón de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

*** Audición:**

Ha cursado episodios recurrentes de otitis media y sufre de deterioro auditivo neurosensorial desde los 6 años de edad.

*** Aparato genitourinario:**

Insuficiencia renal estadio II-III, descubierta en año 2004, tasa de filtrado glomerular (TFG) de ± 60 ml/min, proteinuria ≤ 300 mg/dl e imagen ecográfica de nefrocalcinosis (hasta ahora no descriptos) (*Figura 1*). No presenta hipercalcemia, hipercalciuria, ni otros trastornos metabólicos, estado ácido-base normal.

Hipertensión arterial de fácil control.

* No presenta antecedentes de infecciones urinarias, ni trastornos miccionales.

*** Otros hallazgos:**

- * Cariotipo normal 46 XX.
- * Acantosis nigricans en axilas.
- * Baja estatura y edad ósea avanzada.
- * No presenta retardo mental.
- * No presenta hallazgos clínicos ni ecocardiográficos de cardiomiopatía.
- * Su BMI es 37.

Manejo actual: está recibiendo metformina, pioglitazona, estatinas, dieta hiposódica para diabético, con 1 gr/k/d de proteínas con aceptable control metabólico, y su hipertensión está tratada con IECA (enalapril 10 mg/d) con buen control tensional.

El análisis genético de la paciente y familiares se lleva a cabo en el Jackson Lab (Bar Harbor). Hasta la fecha, se ha encontrado en el DNA de la enferma una mutación heterocigota en el exon 16, y continúa en marcha el estudio molecular completo. De acuerdo a la bibliografía, esto sumado a los síntomas y signos confirma el diagnóstico. Este es el primer caso descrito en nuestro país.

DISCUSION

El Síndrome de Alström es una entidad sumamente infrecuente, y de difícil diagnóstico, en ocasiones realizado en forma tardía. El inicio de los síntomas, la tasa de progre-

sión y la severidad de las manifestaciones clínicas son extremadamente variables. Está causado por la mutación de un único gen, que se transmite con carácter autosómico recesivo, no ligado al sexo, llamado ALMS1. El gen se localiza en la región 13 del brazo corto del cromosoma 2 (2p13)⁽¹⁻⁵⁾ y ha sido posible detectar mutaciones del mismo en 25 a 40% de los pacientes⁽²⁻⁴⁾. El fenotipo de los afectados no presenta diferencias en relación a la presencia o ausencia de mutaciones confirmadas; tampoco se han hallado diferencias raciales⁽²⁻⁴⁾; el antecedente de cosanguinidad se encuentra presente en 30% de los enfermos. Dado que existe una amplia variedad en las formas clínicas de presentación, aún en gemelos y/o hermanos, y también entre enfermos que acarrean la misma mutación; algunos autores sugieren que algún factor genético ambiental aún no identificado podría interactuar con el gen ALMS1.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, los rasgos fundamentales característicamente se presentan en la infancia, o adultos jóvenes: distrofia de retina, obesidad, sordera neurosensorial, miocardiopatía, insulino resistencia, incluyendo diabetes tipo II y falla renal. Las manifestaciones más frecuentes: la aparición de nistagmus y fotofobia durante el primer año de vida (distrofia de conos y bastones) y el desarrollo de una miocardiopatía dilatada en lactantes. Otros hallazgos incluyen obesidad infantil, insulino-resistencia, hiperinsulinemia y diabetes mellitus tipo II de aparición temprana, progresión a la ceguera, sordera, enfermedad hepática, dislipidemia, trastornos urológicos, fibrosis pulmonar y falla renal. Otras alteraciones descritas son: edad ósea avanzada, estatura baja, escoliosis y cifosis, trastornos endócrinos (hipotiroidismo), hipogonadismo, alteraciones gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, diarrea)⁽³⁻⁵⁾. Las manifestaciones clínicas se resumen en la *Tabla 1*.

Para el diagnóstico diferencial con otros síndromes genéticos (Síndrome de Bardet – Biedl, displasia retinal-renal, acromatopsia, trastornos mitocondriales hereditarios) algunos rasgos son importantes:

- inteligencia normal (si bien algunos pacientes presentan retraso en el desarrollo).
- ausencia de polidactilia – sindactilia.
- obesidad troncal.
- hipogonadismo masculino.

No está determinada claramente la prevalencia de la falla renal, que a su vez puede ser de grado variable y aparecer en diferentes edades. Los hallazgos anatomopatológicos renales descriptos incluyen: glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular.⁽³⁻⁴⁻⁵⁻⁷⁾

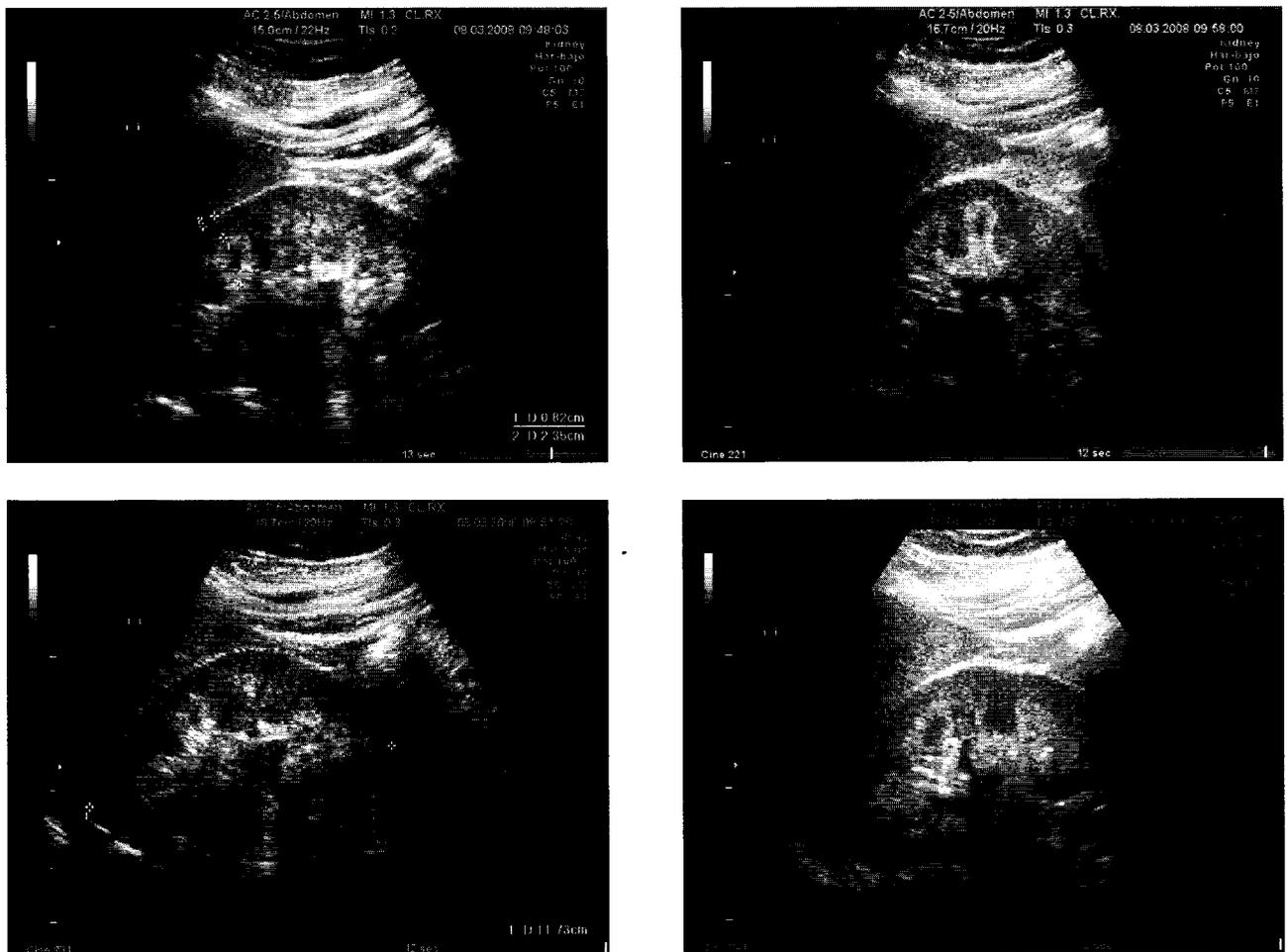
En el caso presentado, es llamativo el hallazgo ecográfico de imágenes cálcicas en ambos riñones (nefrocalcinosis) situación no descrita previamente en asociación al síndrome.

TABLA 1

HALLAZGOS CONSTANTES	HALLAZGOS FRECUENTES	HALLAZGOS ESPORADICOS
Nistagmus	Miocardopatía	Hipotiroidismo
Fotofobia	Hipogonadismo	Acantosis nigricans
Distrofia retinal	Edad ósea avanzada	Alopecia
Sordera	Diabetes mellitus	Trastornos respiratorios
Obesidad infantil	Escoliosis	Reflujo gastrointestinal
Hiperinsulinemia	Inteligencia normal	Eosinofilia
Hiperlipidemia	Falla renal	Disfunción hepática
Baja estatura	Hiperuricemia	Distonia muscular
	Trast hepáticos	Trastornos urológicos

Adaptado de Maffei Pietro "The Alström Syndrome: is it a rare or unknown disease?". Ann Ital Med Int 2002;17:221-228⁽³⁾

FIG. 1 Nefrocalcinosis



Las características de las alteraciones ecográficas de estos riñones están descritas como un patrón de nefrocalcinosis que se llama Riñón de Anderson Carr, (depósito de calcio en las zonas limitrofes entre corteza y médula). Sería como una etapa inicial en el proceso, que despues evoluciona a las calcificaciones mas groseras de la zona medular.

Riñones aumentados de tamaño (RD: 12 x 5,8 x 5,8 cm y RI: 11,7 x 6,3 x 6 cm). El espesor parenquimatoso está conservado. Se distingue diferenciación corticomedular, apreciandose aumento de la ecogenicidad de las zonas marginales medulares, sin sombra acustica posterior, con menor compromiso de las zonas centrales. Se distinguen algunas pequeñas imágenes hiperecoicas, puntiformes, probablemente correspondientes a pequeñas calcificaciones mas densas. El compromiso es difuso y similar en ambos riñones. Estas calcificaciones no se notan en la TAC, por lo que seguramente son de baja densidad.

La nefrocalcinosis es una rara entidad evidenciable por el depósito de calcio en el parénquima renal, detectado en estudios radiológicos. En el caso de esta enferma repetidos dosajes de calciuria, oxaluria, citraturia, fosfaturia, uricosuria, en orina de 24 hs están en rangos normales, así como su estado ácido-básico. Por lo tanto no tenemos diagnóstico de algún trastorno metabólico que la condicione. Existen otras anormalidades congénitas caracterizadas por dilatación de los conductos colectores, asociadas con trastornos de acidificación, y nefrocalcinosis medular (enfermedades quísticas de la médula, riñón en esponja) que en esta paciente no se presentan.

Algunos pacientes llegan a la insuficiencia renal crónica terminal, y se han transplantado tres enfermos.⁽³⁾ Aproximadamente 50% de los individuos afectados presenta trastornos urológicos (disinergia del detrusor, alteraciones en el flujo urinario, disuria, incontinencia)⁽⁴⁾. Estos hallazgos no están presentes en esta paciente.

Con respecto al pronóstico, el Síndrome de Alström es un trastorno multiorgánico lentamente progresivo. La sobrevida es variable, relacionada con la gravedad del compromiso de cada parénquima. Generalmente la severidad de la miocardiopatía es determinante de internaciones recurrentes y mayor morbimortalidad. Las causas más frecuentes de muerte incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y falla hepática. Nuestra enferma afortunadamente no presenta signos clínicos ni ecocardiográficos de lesión miocárdica, ni signos de disfunción hepática.

Es probable que en un futuro, la patología sea más conocida entre la comunidad médica, permitiendo efectuar diagnósticos tempranos y un manejo interdisciplinario de esta compleja entidad que resulte en beneficio para los afectados por la misma.

Presentado en el 4th. Internacional Alström Syndrome Medical Congress, 17-18 de junio 2005, Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H: Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta psychiatrica et neurologica Scandinavica* 1959, 129:1-35
2. Spectrum of ALMSI variants and evaluation of Genotype-Phenotype correlations in Alstrom Syndrome. Marshall J et al *Hum Mutat* 28(11),1114-1123,2007.
3. Maffei P, Munno V, Marshall J, Scandellari C, Siculo N. - The Alström Syndrome: is it a rare or unknown disease? *Ann Ital Med Int* 2002. 17(4): 221-228.
4. Marshall J, Bronson R, Collin C, Roderick T, Maffei P et al. New Alström Syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005; (165):675-683.
5. Hopkinson I, Marshall J, Paisey R, Carey C, MacDermott S *Gene Reviews*. Disponible en <http://www.genetests.org>.
6. Iannello S, Bosco P; Camuto M, Cavaleari A, Miazzo P, Belfine F. A mild form of Alström disease associated with metabolic syndrome and a very high fasting serum free fatty acids: two cases diagnosed in adult age. *Am J Med Sci* 2004; 327(5):284-288.
7. Baumeister F, Sadowski B, Schmitz T, Grubi A. Alström syndrome: a missed diagnosis with consequences. *Klin Paediatr* 2003; 215(4): 226-227.
8. Koc E, Bayrac G, Suher M, Ensari C, Aktas D, Ensari A. Rare case of Alström Syndrome without obesity and with short stature diagnosed in adulthood. *Nephrology (Carlton)* 2006, 11(2): 81-4.
9. Hoffman J, Jacobson Z, Young T, Marshall J, Kaplan P. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alström syndrome: a report of four sibs. *Am J Med Genet A*. 2005, 15 (135(1):96-8.

Links de interés:

Alström Syndrome International. 14 Whitney Farm Road
Mt Desert, ME 046660- USA

The Jackson Laboratory. Dr Jan Marshall. Genetic Coordinator
Human studies; www.jax.org

Recibido en forma original: 18 de febrero de 2008

En su forma corregida: 28 de febrero de 2008

Aceptación final: 06 de marzo de 2008

Dra. Sonia C. Mastrapasqua

Servicio de Nefrología, Hospital Provincial de Neuquén
Santa Fe 350

(8000) Neuquén. Argentina

Tel.: (02994) 49-0834

E-mail: smastrapasqua@gmail.com