

PROPOSITUS

Hoja informativa del ECEMC



Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)
Nº 22 Mayo 2010

Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias

María Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}, Eva Bermejo^{1,2,4}, Elvira Rodríguez-Pinilla^{1,2}, María Luisa Martínez-Fernández^{1,2}.

(1) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III

(2) CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

(3) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

(4) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid

CARACTERÍSTICAS Y DIAGNOSTICO CLÍNICO

Aunque el síndrome de Alström (SA) fue descrito hace casi 50 años, es un paradigma de lo que hoy se considera una enfermedad rara, ya que su frecuencia se ha estimado en cerca de un caso por 100.000 recién nacidos¹. Además, las manifestaciones clínicas de este síndrome no suelen presentarse al nacimiento porque van apareciendo en forma evolutiva. Esto, junto con su baja frecuencia, hace que sea un síndrome muy poco conocido, lo que también favorece el retraso de su diagnóstico. Un retraso que tiene importantes repercusiones en la calidad y esperanza de vida de las personas afectadas; sobre todo cuando erróneamente se les diagnostica alguno de los síndromes que tienen características clínicas muy parecidas y que son más frecuentes. Entre ellos, con el que más se confunde es con el síndrome de Bardet-Biedl, pero también con el Prader-Willi. Las características clínicas del SA incluyen (ver Tabla): nistagmus, fotofobia, ceguera por distrofia retiniana de conos y bastones, sordera neurosensorial, miocardiopatía dilatada, acantosis nigricans (manchas oscuras generalmente localizadas en las axilas), alteraciones funcionales pulmonares, hepáticas, renales y urológicas, obesidad relacionada con hiperinsulinemia, y diabetes tipo II. No suelen tener retraso mental aunque si no se diagnostica pronto, por sus dificultades auditivas y visuales, así como por su parecido con otros síndromes genéticos, los pacientes pueden ser tratados como si tuvieran retraso mental. Dos características que no son frecuentes en los síndromes de Bardet-Biedl y Prader-Willi, y que favorecen la sospecha clínica de que un paciente tenga el SA, son la menor frecuencia y menor severidad de retraso mental y, sobre todo, la presencia de acantosis nigricans¹.

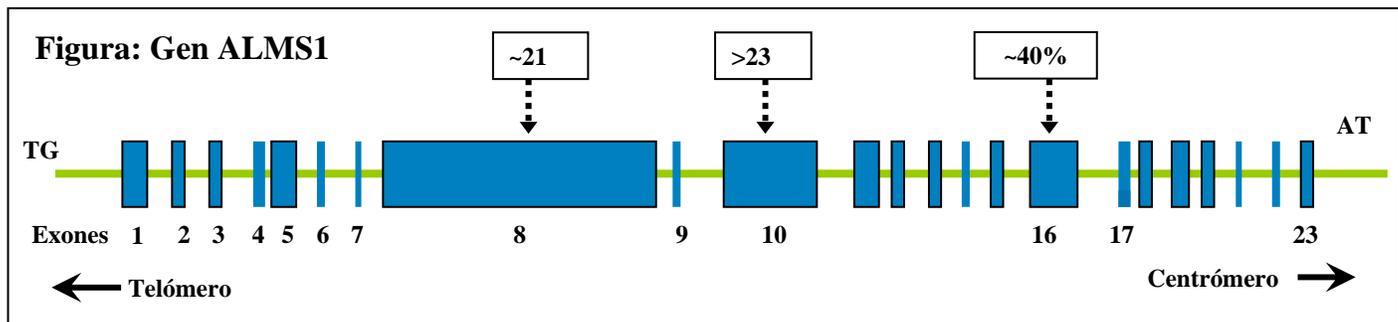
ASPECTOS MOLECULARES

El síndrome de Alström (OMIM:203800) está causado por una mutación del gen ALMS1 que se localiza en la región p13-p12 del cromosoma 2 (2p13-p12), y tiene un modelo de herencia autosómica recesiva. Es decir, que la mutación tiene que recibirse tanto en el cromosoma 2 materno como en el paterno, porque sólo si los dos cromosomas tienen la mutación se produce el síndrome¹. El gen ALMS1 consta de 23 exones, y codifica una proteína de 4.169 aminoácidos. Hasta el presente se han descrito cerca de 90 mutaciones, fundamentalmente en los exones 6, 8, 10, 12, 16, 17, y 18 del gen ALMS1 relacionadas con el SA.

La mayoría de ellas se agrupan en tres exones (ver Figura). Aproximadamente un 40% ocurren en el exón 16, un 23% en

TABLA DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS¹	Observados al nacimiento o/y hasta 2 años de vida	Observados entre los 3 y 14 años	Observados a partir de los 15 años
Diagnóstico: Prueba definitiva	Dos mutaciones en gen ALMS1	Dos mutaciones en gen ALMS1	Dos mutaciones en gen ALMS1
Criterios diagnósticos: Mínimos	2 criterios mayores, ó 1 mayor y 2 menores	2 criterios mayores, ó 1 mayor y 3 menores	2 criterios mayores, ó 1 mayor y 4 menores
Criterios diagnósticos: Mayores	1 mutación en gen ALMS1 y/o H ^a familiar de síndrome Alström Nistagmus, fotofobia	1 mutación en gen ALMS1 y/o H ^a familiar de síndrome Alström Nistagmus, fotofobia, u otros problemas de visión	1 mutación en gen ALMS1 y/o H ^a familiar de síndrome Alström Nistagmus, fotofobia, u otros problemas de visión, ceguera total
Criterios diagnósticos: Menores	Obesidad, cardiomiopatía/fallo cardiaco congestivo, infecciones pulmonares, retraso adquisiciones	Obesidad y/o diabetes tipo 2, alteraciones cardiacas, sordera, fallo renal, acantosis nigricans, todas las otras.	Obesidad y/o diabetes tipo 2, alteraciones: sensoriales, cardiacas, renales, endocrinas, genitales, talla baja, acantosis nigricans, todas las otras.

el exón 10, y un 21% en el 8. Las mutaciones del exón 16 se han relacionado con un fenotipo más grave, incluyendo una degeneración retiniana precoz (antes de un año de vida), miocardiopatía dilatada, disfunción urológica y desarrollo de diabetes. Por otra parte, la afectación renal más grave se ha correlacionado con las mutaciones del exón 8. Aunque no se conocen los mecanismos por los que el gen da lugar a las distintas alteraciones, cada vez hay más evidencias de que se trata de un gen que afecta a los cilios, por lo que sería un síndrome más de los incluidos en el grupo de ciliopatías.



MANEJO CLÍNICO

Para el adecuado manejo clínico es muy importante diagnosticar el síndrome lo antes posible. En la Tabla, se indican los criterios diagnósticos que se deben considerar ante los pacientes en cada uno de los tres periodos de edades que se incluyen. El tratamiento ha de ser sintomático y anticipatorio, con especial vigilancia de los problemas sensoriales para favorecer un mejor desarrollo intelectual, así como anticipando la detección de los cardiacos y endocrinos, para reducir en lo posible su agravamiento. Esta es la mejor forma de ofrecer un mejor control médico de los diferentes problemas, aumentando la calidad de vida de los pacientes.

DIRECCIONES DE INTERÉS

Alstrom Syndrome International. www.jax.org/alstrom. Email: jdm@jax.org.

Alstrom Syndrome-UK. www.alstrom.org.uk. Email: info@alstrom.org.uk.

Referencias

- Mendioroz J, Bermejo E, Marshall JD, Naggert JK, Collin GB, Martínez-Frías ML. Presentación de un caso con síndrome de Alström: Aspectos clínicos, moleculares y guías diagnósticas y anticipatorias. Med Clin 2008;131:741-746.

Esta Hoja Informativa se ha realizado, en parte, con una ayuda de la Fundación 1.000 sobre Defectos Congénitos.