

Sindrome di Alström, rarissima causa di insufficienza renale: case report e review della letteratura

Nefrologo in Corsia

Guido Faggian¹, Antonio Cesaro², Roberto Faggian², Carlo Del Piano², Arcangelo Vitagliano², Domenico Del Piano², Loredana Tibullo³, Angela Faggian⁴

1 Sezione Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università Federico II Napoli, Italia

2 UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati, Aversa (CE), Italia

3 UOC Medicina A.O.R.N. Moscati, Avellino, Italia

4 UOC Diagnostica per immagini, A.O.R.N. Rummo, Benevento, Italia



Roberto Faggian

Corrispondenza a:

Roberto Faggian

UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati

Via Antonio Gramsci

81031 Aversa (CE)

Tel: 0815001522

E-mail: ang-gui@libero.it

ABSTRACT

Descriviamo il caso di un paziente maschio di anni 26 con pregressa diagnosi di Sindrome di Alström che giunge alla nostra osservazione per comparsa di stato soporoso, dispnea, tremori e dolore addominale sordo senza segni di irritazione peritoneale. Il paziente presentava ipoacusia neurosensoriale, diminuzione del visus da distrofia corioretinica, difficoltà di deambulazione con scoliosi a doppia curva dorso-lombare, alterazione dell'omeostasi glicemica ed un importante deterioramento della funzione renale.

La sindrome di Alström è una malattia multisistemica caratterizzata da distrofia dei coni-bastoncelli, perdita dell'udito, obesità, resistenza all'insulina e iperinsulinemia, diabete mellito tipo 2, cardiomiopatia dilatativa (CMD), disfunzione renale ed epatica progressiva. A livello mondiale sono stati individuati circa 450 casi. I segni clinici, l'età di esordio e la gravità possono variare significativamente tra le diverse famiglie e all'interno della stessa famiglia.

È necessario un accurato follow-up nefrologico nei pazienti con ciliopatie sindromiche poiché i problemi renali a lungo termine possono avere un notevole impatto su altre malattie, specie quelle cardiovascolari.

PAROLE CHIAVE: malattie rare, ciliopatie, insufficienza renale cronica

Introduzione

La sindrome di Alström, descritta per la prima volta nel 1959, è una malattia multisistemica caratterizzata da distrofia dei coni-bastoncelli, perdita dell'udito, obesità, resistenza all'insulina e iperinsulinemia, diabete mellito tipo 2, cardiomiopatia dilatativa (CMD), disfunzione renale ed epatica progressiva. A livello mondiale sono stati diagnosticati circa 450 casi. I segni clinici, l'età di esordio e la gravità possono variare significativamente tra le diverse famiglie e all'interno della stessa famiglia.

Descrizione del caso clinico

Il paziente è un maschio di 26 anni affetto Sindrome di Alström esordita in età neonatale. Il paziente è primogenito, nato a termine da parto spontaneo dopo una gravidanza normocondotta. Dall'età di 2 mesi il bambino presentava sonnolenza in ambiente luminoso. All'età di 4 mesi praticava una visita ambulatoriale presso l'Ospedale Pediatrico Regionale dove veniva riscontrato un accorciamento del muscolo sternocleidomastoideo destro, per cui veniva prescritta immobilizzazione del rachide cervicale in flessione per 1 mese; una visita oculistica riscontrava refrazione ipermetropica e nistagmo bilaterale. Effettuava poi una visita neurologica per approfondimento diagnostico, con PEV e EEG nella norma. A 20 mesi, insorgeva fotofobia e si effettuava una PEV di controllo che evidenziava un ritardo di conduzione troncoencefalica. Successivamente, a 8 anni, venivano diagnosticate l'insufficienza renale, il diabete iperinsulinemico e la sordità neurosensoriale. All'età di 10 anni la diagnosi di Sindrome di Alström veniva confermata dall'analisi molecolare del gene ALMS1 (omozigosi per la mutazione C11460G nell'esone 16).

I suoi genitori sono sani ed ha un fratello affetto anch'egli da Sindrome di Alström. Nel corso degli anni il paziente, seguito presso il centro di riferimento regionale per le malattie rare, ha effettuato regolari visite di controllo (visita oculistica, cardiologica, endocrinologica, dermatologica, neuropsichiatrica e nefrologica) e controlli strumentali (ecografia addome ed ecocardiogramma). Tale monitoraggio era finalizzato al controllo delle varie manifestazioni della Sindrome. Infatti, il paziente presentava ipoacusia neurosensoriale, diminuzione del visus da distrofia corioretinica, difficoltà di deambulazione con scoliosi a doppia curva dorso-lombare ed alterazione dell'omeostasi glicemica.

Giungeva alla nostra osservazione per comparsa di stato soporoso, dispnea, tremori e dolore addominale sordo senza segni di irritazione peritoneale. Da due giorni era in trattamento con ceftriaxone 1 gr/die per riferita bronchite con febbre. All'ingresso in ospedale i suoi parametri erano: SpO₂ 97%, P.A. 130/70 mmHg, polsi isosfigmici. L'esame obiettivo evidenziava addome poco trattabile e, al torace, mv aspro con crepitii consensuali. Gli esami di laboratorio erano: Azotemia 309 mg/dl; Creatinemia 22,8 mg/dl; Glicemia 184 mg/dl; Sodio 132 mEq/l; Potassio 5.0 mEq/L; Calcemia 8,6 mg/dl; Fosforemia 11.0 mg/dl; Amilasi 927 UI/L; Lipasi 4306 UI/L; CK-MB (massa) 6,2 ng/ml; Troponina I 0,10 ng/ml; Colesterolo totale 122 mg/dl; Trigliceridi 210 mg/dl; G.B. 27400/mmc; G.R. 4210000/mmc; HGB 11,1 gr/dl; HCT 34,3 %; PLT 207000/mmc. L'emogasanalisi arteriosa mostrava acidosi metabolica con eccesso di basi -19,8 mmol/L.

Il nefrologo chiamato in consulenza urgente dava indicazione al trattamento dialitico immediato tramite incannulamento ecoguidato della vena femorale sinistra con catetere bilume 11.5 Fr/Ch (3.8 mm) x 19.5 cm. Durante il ricovero venivano praticati ulteriori esami ematochimici, ecografia addominale, emogasanalisi, TC encefalo, TC torace e addome, e colangio- RM. L'ecografia renale evidenziava: reni bilateralmente ai limiti bassi per volumetria (D.L. dx 7,5 cm, D.L. sin 8 cm), ridotto spessore parenchimale ed iperecogenicità corticale. Inoltre, è stato effettuato l'ecocardiogramma

per valutare la possibilità di una cardiomiopatia dilatativa e tale esame ha dato esito negativo. Tali ulteriori indagini e l'anamnesi patologica remota ci hanno orientato per una cronicità della insufficienza renale; pertanto il paziente è stato immesso in un programma di dialisi cronica. I trattamenti emodialitici sono stati effettuati con dializzatore in polietersulfone Revaclear 300 avente superficie di 1,4 mq. Dopo il secondo trattamento emodialitico si assisteva ad un drastico miglioramento del sensorio. Come riportato in letteratura anche il caso osservato presentava inoltre pancreatite acuta associata, con riscontro di alterazioni della crasi lipidica (ipertrigliceridemia) e con aspetto TAC caratteristico (Fig. 1).

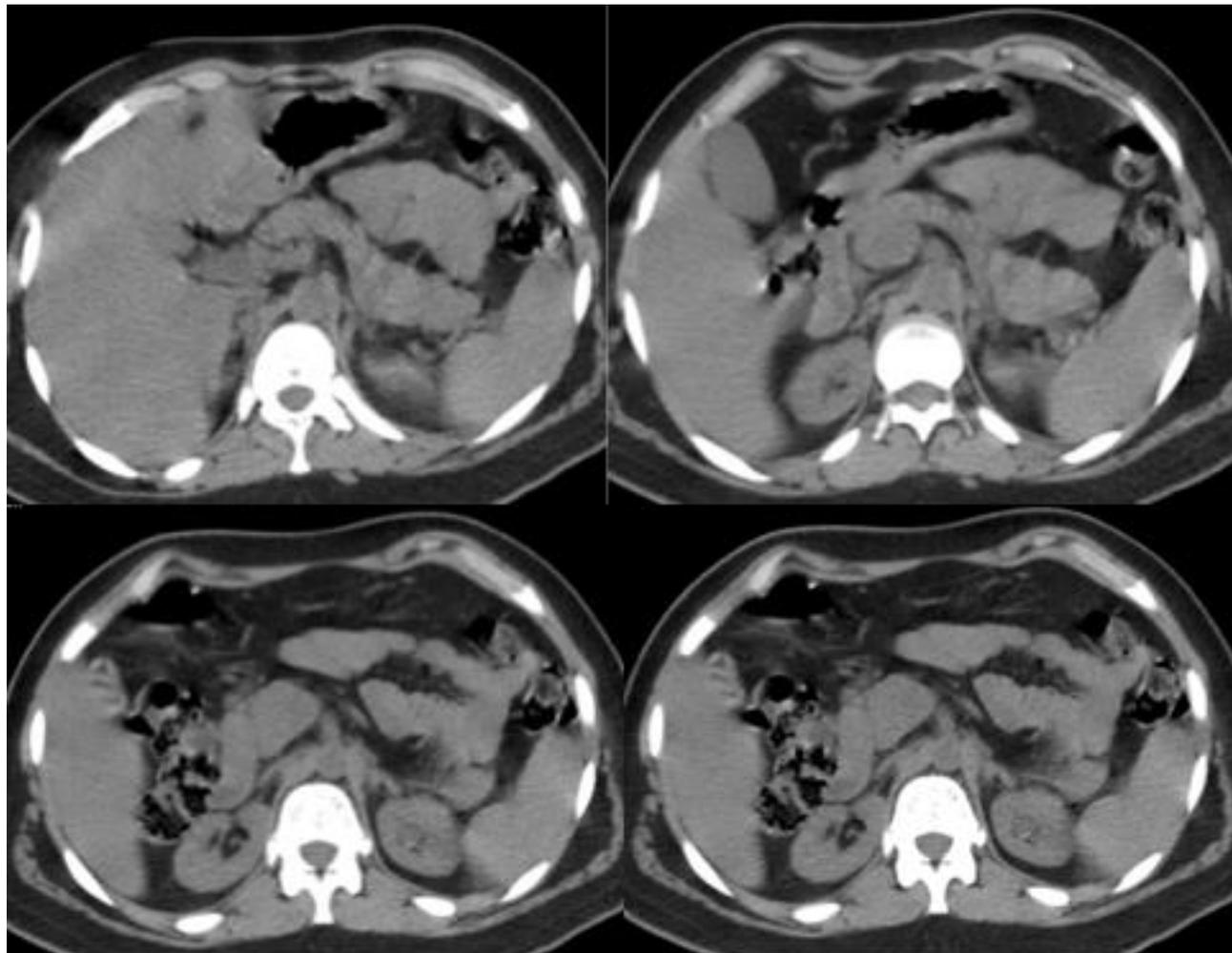


Figura 1: Aspetto tumefatto della coda del pancreas ed imbibizione della fascia pararenale anteriore di sinistra

Le pancreatiti in questi pazienti possono essere pericolose per la vita. È stato inoltre esclusa una genesi litiasica. Gli esami colturali e di laboratorio hanno escluso una sepsi con disfunzione multi organo. Il trattamento della pancreatite, con digiuno ed idratazione, nonché il trattamento sostitutivo della funzione renale, hanno permesso la risoluzione della pancreatite ed un sostanziale miglioramento dell'outcome del paziente.

Discussione

La sindrome di Alström è una rara sindrome autosomica recessiva ereditaria causata da una mutazione in entrambe le copie del gene *ALMS1* localizzato sul cromosoma 2 (regione 2p13.1) e comprendente 23 esoni [2]. La proteina *ALMS1* è un componente del centrosoma alla base delle ciglia; risulta formata da 4169 Aa e partecipa all'assemblaggio del materiale pericentriolare (Fig. 2).

Sebbene l'esatta funzione biologica di ALMS1 rimanga oscura, l'evidenza attuale suggerisce che le funzioni includono il mantenimento della funzione ciliare, la modulazione del trasporto intracellulare e la differenziazione degli adipociti. Nel modello murino della sindrome, con proteina ALMS1 anomala, si evidenzia una perdita di ciglia nelle cellule tubulari prossimali mentre nei fotorecettori si ha accumulo di vescicole intracellulari [3].

Le mutazioni di geni che codificano per proteine del Ciglio Primario sono alla base di patologie definite *ciliopatie*. Le ciglia primarie sono organelli sensoriali che si trovano su molte cellule dell'uomo e svolgono ruoli critici nella comunicazione cellulare relativamente alla proliferazione e differenziazione, motilità e polarità cellulare [4]. Trattasi di un eterogeneo gruppo di disordini che interessano molteplici organi, compreso il rene. La malattia del rene policistico autosomica dominante (ADPKD) "rappresenta la ciliopatia più comune, e si presenta con caratteristiche cliniche uniche, specifiche. Ad essa si aggiungono la malattia del rene policistico autosomica recessiva (ARPKD), la nefronoftisi (NPHP), ed un gruppo di ciliopatie sindromiche caratterizzate da difetti renali ed extra-renali, come la distrofia retinica, il situs inversus, disturbi cognitivi e obesità. Tra queste ultime si annoverano la sindrome di Bardet-Biedl (BBS), la sindrome di Senior-Löken (SNLS), la sindrome di Meckel (MKS), la sindrome di Joubert (JBTS), la sindrome oro-facio-digitale di tipo 1 (OFD1), la distrofia toracica asfissiante di Jeune (JATD) e la sindrome di Alström (ALMS)" [5].

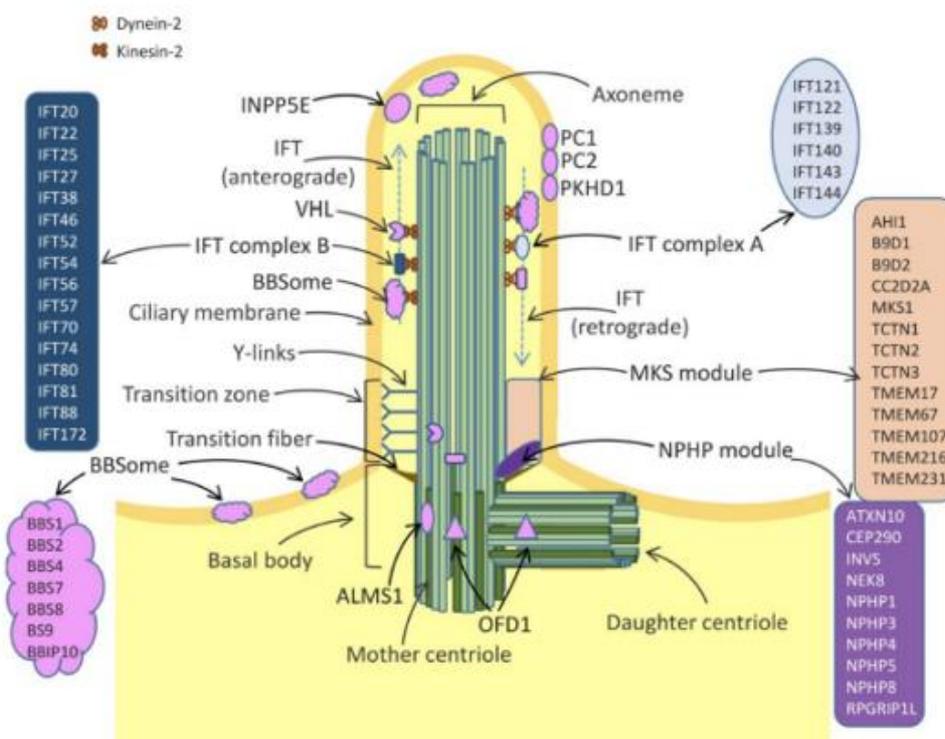


Figura 2: Struttura del cilio primario. L'assonema è composto da nove paia di microtubuli ed è ancorato alla cellula mediante il corpo basale che è un centriolo modificato, costituito da nove triplette di microtubuli. Il centriolo madre gioca un ruolo chiave nella ciliogenesi, reclutando le molecole necessarie per l'allungamento degli assonemi. Il centriolo figlio risulta dalla duplicazione del centriolo madre durante la fase S della mitosi. Le frecce indicano gli elementi chiave del ciglio strutturale (l'assonema, la zona di transizione e corpo basale) e le proteine coinvolte nelle ciliopatie renali e nel carcinoma a cellule renali (RCC) (tradotto da Adamiok-Ostrowska) [3]

La sindrome è caratterizzata dall'insorgenza di obesità nell'infanzia o nell'adolescenza, diabete di tipo 2, spesso con grave insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione e grave fibrosi multiorgano che coinvolge fegato, reni e cuore. La sindrome di Alström è anche caratterizzata da una progressiva

perdita della vista e dell'udito, una forma di malattia cardiaca che indebolisce il muscolo cardiaco (cardiomiopatia dilatativa) e bassa statura. Questo disturbo può anche causare problemi medici gravi o potenzialmente letali che coinvolgono fegato, reni, vescica e polmoni. Le manifestazioni cliniche della sindrome di Alström variano in gravità e non tutti gli individui affetti hanno tutte le caratteristiche associate al disturbo [1].

Le manifestazioni di danno renale si rendono evidenti soprattutto dopo la seconda-terza decade di vita e comprendono: diminuzione della capacità di concentrazione delle urine, ipertensione, acidosi tubulare renale, nefrocalcinosi disfunzione del tratto urinario inferiore, infezioni intercorrenti, reflusso vescico-ureterale e instabilità del detrusore [6]. Insufficienza renale terminale si verifica nel 50% dei pazienti. Le cause dell'insufficienza Renale sono la fibrosi e l'atrofia tubulare. Le infiltrazioni fibrotiche sono alla base degli altri fenotipi clinici, in particolare cardiaco, polmonare ed epatico suggerendo meccanismi patogeni comuni [7]. Non c'è correlazione con il diabete o con la pielonefrite [8] in quanto sono assenti le caratteristiche istopatologiche della nefropatia diabetica e/o da reflusso suggerendo che la malattia renale possa essere la manifestazione primaria della sindrome anche se non si può escludere un effetto additivo sulla progressione del danno renale da parte del diabete e dell'ipertensione [9].

Prima della scoperta delle mutazioni ALMS1, la diagnosi di Sindrome di Alström era basata unicamente sul fenotipo, ma esso è molto variabile anche all'interno dei nuclei familiari. Pertanto, sono stati proposti criteri diagnostici specifici per età riportati in Tabella I [10–12].

	Nascita – 2 anni:	3 – 14 anni:	15 anni- età adulta:
	La diagnosi minima richiede 2 criteri maggiori o 1 maggiore e 2 criteri minori.	La diagnosi minima richiede 2 criteri maggiori o 1 maggiore e 3 criteri minori.	La diagnosi minima richiede 2 criteri maggiori e 2 criteri minori o 1 maggiore e 4 criteri minori.
<i>Criteri maggiori</i>	Mutazione di ALMS1 in 1 allele e/o storia familiare di Sindrome Alström	Mutazione di ALMS1 in 1 allele e/o storia familiare di Sindrome Alström	Mutazione di ALMS1 in 1 allele e/o storia familiare di Sindrome Alström
	Patologia della vista (nistagmo, fotofobia).	Patologia della vista (nistagmo, fotofobia, diminuzione dell'acuità visiva), distrofia dei coni da ERG.	Patologia della vista (nistagmo durante l'infanzia, marcata ipovisione), distrofia dei coni da ERG.
<i>Criteri minori</i>	Obesità	Obesità e/o insulino resistenza e/o Diabete di Tipo 2	Obesità e/o insulino resistenza e/o Diabete di Tipo 3
	cardiomiopatia dilatativa con insufficienza cardiaca congestizia.	Storia di cardiomiopatia dilatativa con scompenso cardiaco congestizio	Storia di cardiomiopatia dilatativa con scompenso cardiaco congestizio
		Ipoacusia progressiva	Ipoacusia progressiva
		Alterazioni della funzionalità epatica	Alterazioni della funzionalità epatica
		Insufficienza renale	Insufficienza renale
		Invecchiamento precoce delle ossa	bassa statura
			Maschi: Ipogonadismo, Femmine: alterazioni del ciclo mestruale e/o iperandrogenismo
<i>Criteri variabili di supporto</i>	Infezioni polmonari periodiche, assenza di anomalie delle dita e ritardo globale dello sviluppo	Infezioni polmonari periodiche, assenza di anomalie alle dita, ritardo globale dello sviluppo, iperlipidemia, scoliosi, ipotiroidismo, piedi piatti e larghi, ipertensione, infezioni delle vie urinarie ricorrenti, deficit di ormone della crescita	Infezioni polmonari periodiche, assenza di anomalie alle dita, storia di ritardo globale dello sviluppo in adolescenza e infanzia, iperlipidemia, scoliosi, ipotiroidismo, piedi piatti e larghi, ipertensione, infezioni delle vie urinarie ricorrenti, disfunzioni delle vie urinarie, deficit di ormone della crescita, alopecia

Tabella I: Criteri diagnostici di sindrome di Alstrom tradotto da Jan D Marshall 2007 [10] Tali criteri sono fondamentali per la diagnosi di sindrome di Alstrom, la cui diagnosi differenziale con altre patologie può essere complessa. Citiamo in particolare la Sindrome di Bartdet-Bieldl, che presenta molte analogie cliniche con la sindrome di Alstrom, dalla quale tuttavia si differenzia per la polidattilia e per la più bassa prevalenza di cardiomiopatia dilatativa nella BBS rispetto alla AS. oltre che per una diversa diagnosi molecolare [13].

Conclusioni

La sindrome di Alström è una rarissima malattia causa di insufficienza renale terminale necessitante di terapia dialitica. I pazienti raramente sopravvivono oltre i 40 anni. Al momento non c'è alcun trattamento specifico, ma diagnosi e interventi precoci possono rallentare la progressione delle espressioni fenotipiche migliorando il periodo di sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu WC, Chen SC, Dia CY, Yu ML, Hsieh MY, Lin ZY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Chuang WL. Alström syndrome with acute pancreatitis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003; 19(7):358-61. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70438-3](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70438-3)
2. Tahani N, Maffei P, Dollfus H, Paisey R, Valverde D, Milan G, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1):253. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01468-8>
3. Adamiok-Ostrowska A, Piekietko-Witkowska A. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases *Cells* 2020; 9(4):907. <https://doi.org/10.3390/cells9040907>
4. Dillman JR, Trout AT, Smith EA, Towbin AJ. Hereditary Renal Cystic Disorders: Imaging of the Kidneys and Beyond. *Radiographics* 2017; 37:924-46. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160148>
5. Cervesato A, Raucci R, Buononato D, Marchese E, Capolongo G, et al. La proteomica e la metabolomica nello studio delle malattie genetiche del rene: dai big data alla medicina di precisione. *G Ital Nefrol* 2020; 37(6):n5. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/11/37-06-2020-05/>
6. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström Syndrome: Genetics and Clinical Overview. *Curr Genomics* 2011; 12:225-35. <https://doi.org/10.2174/138920211795677912>
7. Izzi C, Maffei P, Milan G, Tardanico R, Foini P, Marshall J, Marega A, Scolari F. The Case | Familial occurrence of retinitis pigmentosa, deafness, and nephropathy. *Kidney Int* 2011; 79(6):691-2. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.514>
8. Medical Handbook. <https://www.Alstrom.org.uk>
9. Baig S, Paisey R, Dawson C, Barrett T, Maffei P, Hodson J, Rambhatla SB, Chauhan P, Bolton S, Dassie F, Francomano C, Marshall RP, Belal M, Skordilis K, Hayer M, Price AM, Cramb R, Edwards N, Steeds RP, Geberhiwot T. Defining renal phenotype in Alström syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(6):994-1001. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy293>
10. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(12):1193-202. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201933>
11. Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97(1):1-17. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1714-x>
12. Jaykumar AB, Caceres PS, King-Medina KN, Liao TD, Datta I, Maskey D, Naggert JK, Mendez M, Beierwaltes WH, Ortiz PA. Role of Alström syndrome 1 in the regulation of blood pressure and renal function. *JCI Insight* 2018; 3(21):e95076. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95076>
13. Brühl P, Schwanitz G, Mallmann R, Müller SC, Raff R. Bardet-Biedl-Syndrom: nephrourologische und humangenetische Aspekte [Bardet-Biedl syndrome: aspects of nephro-urology and human genetics]. *Klin Padiatr* 2001; 213(1):8-12. German. <https://doi.org/10.1055/s-2001-1126>