



Síndrome de Alström. Reporte de una familia mexicana, manejo multidisciplinario y revisión de la literatura

Elvia Cristina Mendoza-Caamal,* Dulce María Castro-Coyotl,*
Cristina Villanueva-Mendoza,**
Susana Helena Kofman-Epstein,* Ma. del Refugio Rivera-Vega*

RESUMEN

El síndrome de Alström es un padecimiento raro, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Enfermedad multisistémica, los datos cardinales son distrofia retinal de conos y bastones que conducen a ceguera juvenil, pérdida auditiva neurosensorial progresiva y obesidad. También se asocia a alteraciones endocrinológicas que incluyen hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 de inicio temprano e hipertrigliceridemia. Otras características comúnmente observadas en los pacientes con síndrome de Alström son cardiomiopatía dilatada, disfunción hepática y urinaria. Se reporta una familia con dos hermanos afectados por síndrome de Alström. Se analizan las manifestaciones clínicas y se compara con lo descrito en la literatura.

Palabras clave: Alström, distrofia de conos y bastones, obesidad, hipoacusia.

ABSTRACT

Alström syndrome (AS) is a rare autosomal recessively inherited disorder which affects multiple organs and systems, the main features are cone-rod retinal dystrophy leading to juvenile blindness, progressive sensorineural hearing loss and obesity. Associated endocrinologic features include hyperinsulinemia, early-onset type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. Other characteristics such as dilated cardiomyopathy, hepatic and urinary dysfunctions are also commonly observed in patients with this syndrome. Here we report a family with two siblings affected by Alström syndrome and we analyzed the clinic phenotype and compare them with the literature.

Key words: Alström, cone-rod dystrophy, obesity, hearing loss.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alström (SA) (OMIM 203800) fue descrito por primera vez en 1959. Desde entonces se han reportado alrededor del mundo aproximadamente 450 individuos con esta patología.^{1,2}

El síndrome de Alström es un padecimiento raro, con un patrón de herencia autosómica recesivo que

involucra órganos de diversos sistemas. Clínicamente se caracteriza por distrofia de conos y bastones, manifestada como déficit visual, fotofobia y nistagmus horizontal que inicia en los primeros 15 meses de vida, y que conduce a una amaurosis temprana. Presentan pérdida auditiva neurosensorial progresiva, alteraciones metabólicas con inicio en la infancia como resistencia a la insulina acompañada de acantosis nigricans, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia, obesidad central e hipotiroidismo. En varones se presenta hipogonadismo hipogonadotrópico. La aceleración en la maduración ósea y bajos niveles de hormona de crecimiento conducen a talla baja, escoliosis o xifosis. Se observa

* Servicio de Genética, Hospital General de México.

** Servicio de Genética, Asociación para Evitar la Ceguera en México.

Recibido para publicación: 06/04/09. Aceptado: 09/06/09.

también cardiomiopatía dilatada o congestiva, fibrosis hepática y pulmonar, trastornos urológicos y falla renal que se desarrollan con la edad. El 20% de los pacientes manifiestan retraso en el desarrollo psicomotor.^{1,3}

Se han reportado mutaciones en el gen *ALMS1* en 25-40% de los pacientes con síndrome de Alström. Este gen se localiza en el cromosoma 2p13, su transcrito mide 12.9 kb y codifica una proteína con expresión ubicua de 4,169 aminoácidos, cuya función aún no está completamente dilucidada.⁴

Este es el primer reporte de un caso familiar de síndrome de Alström en población mexicana.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de dos hermanos, hijos de padres sanos consanguíneos (tío-sobrino) (*Figura 1*). Madre de 23 años y padre de 48 años. No existen antecedentes heredofamiliares relacionados con el padecimiento.

Paciente A: Masculino de ocho años y seis meses de edad, producto del primer embarazo, normoevolutivo, se obtuvo por parto eutócico, peso al nacimiento 3 kg, talla de 46 cm, sin complicaciones perinatales.

Inicia su padecimiento a los 10 meses de edad con nistagmus horizontal y fotofobia. Actualmente presenta déficit visual severo y retraso en el desarrollo psicomotor moderado.

Exploración física: Talla: 121 cm (percentil 5-10), Peso: 37.3 kg (percentil > 95). Paciente con obesidad central, braquicéfalo, implantación de cabello frontal baja, ojos con blefaroespasmio continuo, dientes desalineados e interespaciados. Cuello corto con acantosis nigricans. Tórax ancho con teletelia, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo. Manos y pies con braquidactilia. Genita-

les con pene de 3.2 cm de longitud, testículo derecho en bolsa escrotal e izquierdo retráctil en canal inguinal. Presenta acantosis nigricans en línea del cinturón, axilas y entrepierna. Resto sin alteraciones (*Figura 2*).

Paciente B: Masculino de cuatro años de edad, producto del tercer embarazo, el cual cursó con amenaza de parto pretérmino que fue manejado con medicamentos no especificados y reposo. Se obtuvo por parto eutócico de término, cursó con ictericia en los primeros días de vida, tratado con fototerapia. Peso al nacimiento de 2.95 kg, talla de 49 cm.

Inicia su padecimiento a los ocho meses con nistagmus horizontal, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Actualmente presenta fotofobia intensa y déficit visual moderado.

Exploración física: Talla: 91 cm (percentil < 3), peso: 15.2 kg (percentil 25-50), retraso en el desarrollo psicomotor leve. Paciente braquicéfalo con implantación de cabello frontal baja, ojos con blefaroespasmio continuo. Cuello con acantosis nigricans. Tórax ancho con teletelia, manos y pies con braquidactilia. Genitales con pene de 2.1 cm de longitud, ambos testículos retráctiles en canal inguinal. Resto sin alteraciones (*Figura 2*).

Los estudios de laboratorio y gabinete realizados a los pacientes se resumen en el *cuadro 1*.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome de Alström se realiza con base en características clínicas cardinales que aparecen a lo largo de la vida,³ las cuales incluyen: Distrofia de conos y bastones que se manifiesta como nistagmus, fotofobia y déficit visual progresivo, con inicio a partir del nacimiento hasta los 15 meses de edad y progresan hasta la in-

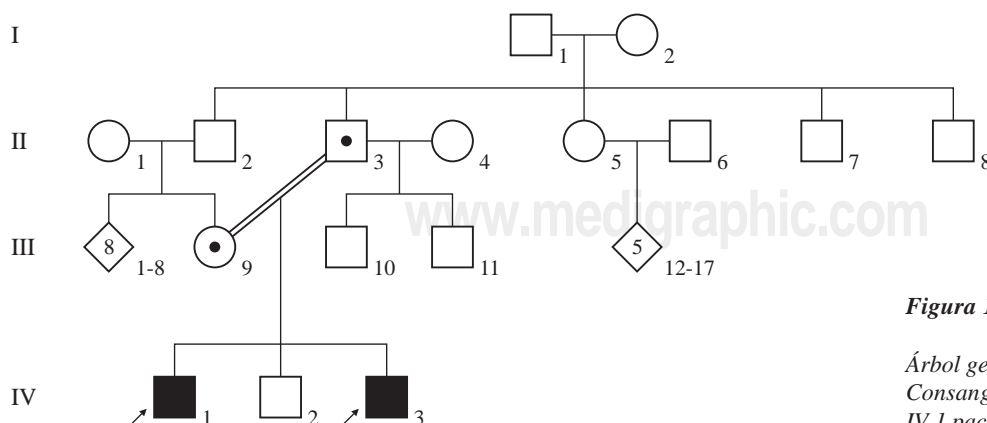


Figura 1.

Árbol genealógico.
 Consanguinidad tío-sobrino de III.9 y II.3;
 IV.1 paciente A y IV.3 paciente B.

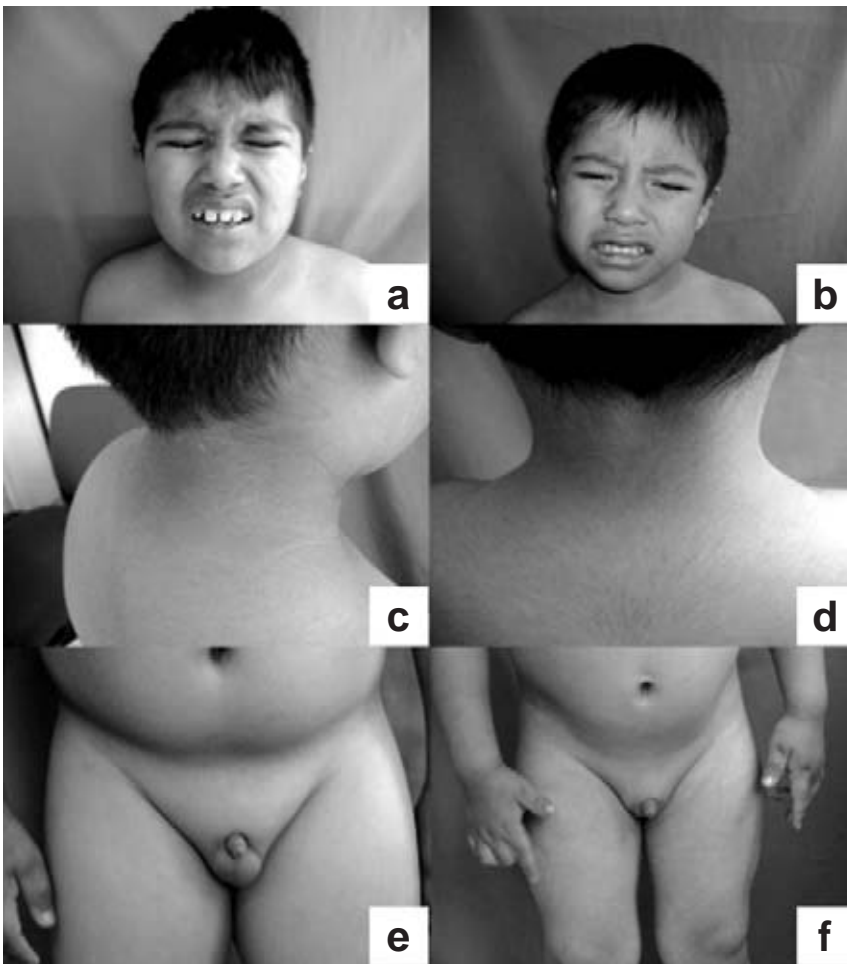


Figura 2.

*a: Paciente A,
b: Paciente B,
c y d: Acanthosis nigricans,
e y f: hipogonadismo.*

capacidad para la percepción a la luz a los 20 años de edad.⁴

Los pacientes aquí reportados iniciaron con estas alteraciones a los 10 y a los ocho meses de edad, respectivamente, y han progresado hasta un déficit visual severo. La catarata subcapsular es común; sin embargo, nuestros pacientes no la presentan. El electroretinograma se reporta anormal desde el nacimiento aun en ausencia de sintomatología, lo cual es útil para establecer el diagnóstico.⁵ Para el manejo se requiere uso de lentes de vidrio rojo, para reducir la sintomatología y aprendizaje de Braille lo más temprano posible.¹

La pérdida auditiva neurosensorial es lentamente progresiva, se presenta en la mayoría de los pacientes con un inicio promedio a los cinco años. Y sólo 10% experimenta sordera severa.² Además, tienen alta incidencia de otitis media crónica, así como acumulación de líquido viscoso en oído medio, que predispone a una pérdida auditiva conductiva adicional.³

Los pacientes reportados en el presente estudio presentan esta manifestación sin conocer la edad de inicio. Se recomienda realizar audiometría anualmente y el manejo con auxiliar auditivo.¹

La obesidad es una característica que se observa casi en todos los casos. El peso al nacimiento en estos pacientes es normal, pero la hiperfagia y la excesiva ganancia de peso durante el primer año de vida resultan en obesidad central en la infancia temprana. En pacientes adultos, la obesidad se presenta con menor frecuencia, lo que sugiere cierta mejoría con la edad.^{6,7} Debe realizarse vigilancia periódica del peso e instalar un régimen alimenticio para evitar complicaciones propias de la obesidad. El peso del paciente A se encuentra por arriba del percentil 95 para su edad, lo que indica que ya cursa con obesidad; mientras que el paciente B aún se encuentra en percentiles normales.

La tasa de crecimiento para estos niños es normal, pero la aceleración en la maduración ósea es 2-

Cuadro I. Estudios de laboratorio y gabinete realizados a los pacientes.

<i>Estudio</i>	<i>Paciente A</i>	<i>Paciente B</i>
Electroretinograma	Falta de respuesta en las fases estudiadas: conos, bastones, mesópica y flicker, lo cual es compatible con un daño generalizado de la retina	Falta de respuesta en las fases estudiadas: conos, bastones, mesópica y flicker, lo cual es compatible con un daño generalizado de la retina.
Audiometría	Hipoacusia neurosensorial moderada	Hipoacusia neurosensorial leve
Curva de tolerancia a la glucosa e insulina	Resistencia a la acción de la insulina	Normal
Ultrasonido de glándula tiroideas	Aumento de la vasculatura	Nodulaciones tiroideas hiperecoicas, localizadas en ambos lóbulos de 0.38 x 0.35 mm, avasculares
Pruebas de función tiroidea	Hipotiroidismo	Normal
Pruebas de función hepática	Normal	Normal
Examen general de orina	Infección de vías urinarias	Normal
Ecocardiograma	Normal	Normal

3 años mayor. Existen además bajas concentraciones de hormona de crecimiento sérica, lo que resulta en adultos con talla por debajo del percentil 25. El 98% de los pacientes a la edad de 16 años se encuentran por debajo del percentil 5.⁸ Nuestros pacientes se encuentran en el percentil 5-10 y por debajo del 3, respectivamente, lo cual indica que también tienen compromiso a este nivel.

La cardiomiopatía dilatada ocurre en dos terceras partes de los pacientes, y puede ser el primer signo de este síndrome.⁹ Se puede dividir en dos grupos, los de inicio temprano (una semana-16 meses) en el cual la mayoría de los pacientes sobrevive y recupera la función cardíaca en un lapso de tres años; y los de inicio tardío (7-32 años) con mal pronóstico clínico. Se ha reportado que hasta un tercio de los pacientes con síndrome de Alström fallece como consecuencia de esta afección cardíaca.³ A la fecha, nuestros pacientes no presentan datos de esta alteración, por lo que continuarán en vigilancia periódica.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son los dos cambios metabólicos más tempranos en este síndrome. La mayoría desarrolla diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a una edad promedio de 16 años, pero puede aparecer tan temprano como a los cinco años de edad. Estas alteraciones metabólicas típicamente se acompañan de cambios en la piel como acantosis nigricans.⁷ En el paciente A se diagnosticó resistencia a la insulina y ambos pacientes presentan acantosis nigricans.

Aproximadamente 20% de los individuos afectados tiene retraso en el desarrollo psicomotor temprano,

que incluye retraso en la adquisición de habilidades motoras finas y gruesas, además de lenguaje receptivo y expresivo, cerca de 30% de los pacientes tiene problemas de aprendizaje, y este retraso se ha atribuido en gran parte al déficit visual y auditivo. El retraso mental se ha reportado en raras ocasiones.^{1,3} Ambos pacientes presentan retraso en el desarrollo psicomotor.

En varones se observa hipogonadismo hipogonadotrópico y el inicio de la pubertad por lo general es retardado, aunque las características sexuales secundarias son normales. Se ha reportado atrofia y fibrosis de los túbulos seminíferos³ y algunos pacientes presentan pene y testículos pequeños desde el nacimiento, y en ocasiones desarrollan ginecomastia en la adolescencia. En mujeres se encuentran concentraciones bajas de gonadotropinas en plasma y concentraciones altas de testosterona, lo que conduce a hirsutismo, quistes en ovarios, pubertad precoz, endometriosis, menstruación irregular o amenorrea. Los genitales externos son normales.¹ Se recomienda evaluar la función gonadal de una a tres veces anuales después de los 12 años de edad, ultrasonido pélvico en mujeres y testicular en varones.² No existen individuos con síndrome de Alström que se hayan reproducido.¹ Debido a la edad de los pacientes, estas características aún no han sido evaluadas; sin embargo, ambos tienen hipogonadismo.

Los trastornos urológicos generales y anomalías en los patrones de vaciamiento vesical se presentan en 48% de los pacientes.³ Las infeccio-

nes de vías urinarias (IVU) recurrentes son comunes. Se ha reportado urgencia urinaria, largos intervalos entre el vaciamiento vesical, dificultad para iniciar la micción, pobre flujo urinario, incontinencia, dolor abdominal durante o después de la micción, entre otros. Es importante realizar análisis urinario de una a tres veces al año y dar tratamiento oportuno a las alteraciones encontradas.^{1,3} El paciente A cursó con infección de vías urinarias, además de urgencia urinaria.

Las alteraciones renales son de progresión lenta y severidad variable. Entre los primeros signos se puede encontrar valores séricos de creatinina y nitrógeno de urea sanguíneo (BUN) elevados, seguido de poliuria y polidipsia como resultado de una deficiente concentración debido a fibrosis intersticial. La función renal declina con la edad, 50% desarrolla insuficiencia renal y 30% cursa con hipertensión arterial.³ La biopsia renal algunas veces muestra fibrosis intersticial, hialinosis glomerular y atrofia tubular.¹⁰ Se debe realizar uroanálisis y medir la concentración sérica de electrolitos, ácido úrico, BUN y creatinina dos veces al año.¹

La hepatopatía se manifiesta como elevación de las enzimas hepáticas y pueden aparecer tan temprano como a los cuatro años de edad. Puede existir hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis y falla hepática. La biopsia de hígado y examen *post mor-*

tem han revelado varios grados de fibrosis, cirrosis, hepatitis activa, crónica, no específica con infiltración de linfocitos e hígado graso.¹⁰ Se recomienda realizar pruebas de función hepática de una a tres veces al año en niños mayores de tres años de edad.² Los pacientes tienen pruebas de función hepática en rangos normales.

Otras alteraciones encontradas incluyen: hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, escoliosis, xifosis, pie plano, alteraciones pulmonares como bronquitis crónica, neumonías frecuentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar; el dolor epigástrico y reflujo gastroesofágico son comunes.^{1,3} Ambos pacientes presentan en el ultrasonido alteraciones de glándula tiroideas; sin embargo, sólo el paciente A presenta hipotiroidismo, además de hipertrigliceridemia.

El único gen asociado a este síndrome es el *ALMS1* localizado en el cromosoma 2p13. Tiene 23 exones, codifica para una proteína de 4,169 aminoácidos, que se expresa en todos los tejidos. A la fecha se han reportado 24 mutaciones, la mayoría son sin sentido, deleciones e inserciones que cambian el marco de lectura, provocando una proteína truncada. La función exacta de la proteína se desconoce. El síndrome de Alström se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que los padres de los pacientes son heterocigotos

Cuadro II. Características cardinales del síndrome de Alström.

<i>Características cardinales</i>	<i>Paciente A</i>	<i>Paciente B</i>	<i>Incidencia* (%)</i>	<i>Edad de aparición*</i>
Distrofia de conos y bastones (nistagmus y fotofobia)	+	+	100	Nacimiento a los 15 meses
Amaurosis	-	-	100	Antes de 20 años
Pérdida auditiva neurosensorial	+	+	88	2-25 años
Obesidad	+	-	100	Nacimiento a los 5 años
Talla baja	-	+	98	Pubertad-adultez
Cardiomiopatía dilatada	-	-	42	3 semanas- 4 meses
			18	10-30 años
Resistencia a la insulina/DM2, acantosis nigricans	+	+	92	4-30 años
Retraso en el desarrollo	+	+	25-30	Nacimiento-adolescencia
Hipogonadismo, hipogonadotrópico, hipogenitalismo	+	+	78	Varones 1-3 años
Trastornos urológicos (IVU)	+	-	48	Adolescentes-adultos
Enfermedad renal	-	-	100	Adolescentes-adultos
Enfermedad hepática	-	-	23-92	8-30 años

* Basado en un estudio de 182 pacientes por Marshall y cols (2005), realizado en Harbor, utilizando la base de datos de pacientes con síndrome de Alström mundial (Alström Syndrome International).

obligados para la mutación y tienen un riesgo de recurrencia de 25% por cada embarazo.

El principal diagnóstico diferencial se debe establecer con el síndrome de Bardet-Biedl (SBB), el cual cursa con distrofia de conos y bastones, obesidad, polidactilia postaxial, déficit cognitivo, hipogonadismo hipogonatrópico en varones, malformaciones genitourinarias en mujeres y disfunción renal.¹¹ Las principales diferencias entre estos dos síndromes son la edad de aparición de las alteraciones visuales. En el síndrome de Alström aparecen en el primer año de vida, mientras que en el síndrome de Bardet-Biedl es a los 8.5 años de edad en promedio. La polidactilia es frecuente en el síndrome de Bardet-Biedl y rara en el de Alström, el retraso mental es una característica común en el primero mientras que en el síndrome de Alström es poco frecuente; las alteraciones auditivas y trastornos metabólicos son infrecuentes en el síndrome de Bardet-Biedl comparado con el síndrome de Alström.¹

La evaluación clínica, los resultados de estudios de laboratorio y gabinete realizados a los pacientes son compatibles con las características cardinales del síndrome de Alström, las cuales se encuentran resumidas en el *cuadro II*. Este es el primer reporte de síndrome de Alström en población mexicana.

Debido a que se trata de un síndrome multisistémico, consideramos que es de gran importancia un manejo multidisciplinario, para garantizar una óptima atención y realizar un diagnóstico oportuno que permita evitar la aparición de complicaciones.

En el manejo de los pacientes con esta afección es prioritaria la estimulación para que desarrollen sus máximas habilidades antes de que se presente el déficit visual y auditivo severo, para integrarlos lo mejor posible a la sociedad.

Sólo 25 a 40% de los individuos con síndrome de Alström presentan mutaciones en el gen *ALMS1*, se cree que debe existir heterogeneidad genética, por lo que se investigan nuevos genes candidatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkinson I, Marshall JD, Paisey RB, Carey C, MacDermott S. Alström syndrome. Available at: <http://www.genetests.org>. Accessed Feb 2009
2. Marshall JD, Beck S, Maffe P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15: 1193–1202.
3. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 675–683.
4. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DS, Taylor JF. Alström syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology* 1998; 105: 1274–1280.
5. Malm E, Ponjavic V., Nishina PM, Naggert JK, Hinman E, Marshall JD. Full-Field Electroretinography and Marked Variability in Clinical Phenotype of Alström Syndrome. *Arch ophthalmol* 2008; 126: 51-57.
6. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So VW, Russell-Eggitt I, Maffei P et al. Mutations in *ALMS1* cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31: 74–78.
7. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S et al. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of *ALMS1* in 12 United Kingdom kindreds with Alström syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3110–3116.
8. Maffei P, Boschetti M, Marshall JD, Paisey RB, Beck S, Resmini E et al. Characterization of the IGF system in 15 patients with Alström syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 269–275.
9. Michaud JL, Heon E, Guilbert F, Weill J, Puech B, Benson L et al. Natural history of Alström syndrome in early childhood: Onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996; 128 (2): 225-229.
10. Awazu M, Tanaka T, Sato S, Anzo M, Higuchi M, Yamazaki K et al. Hepatic dysfunction in two sibs with Alström syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 1997; 69: 13–16.
11. Ross AJ, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Available at: <http://www.genetests.org>. Accessed Feb 2009

Correspondencia:

Ma. del Refugio Rivera Vega
Calle «D» número 2, manzana 1
Col. Educación
04400 México, D.F.
Tel: 044 55 54 17 97 10
E-mail: cuqui_rivera@yahoo.com.mx