



0873-9781/09/40-3/111

Acta Pediátrica Portuguesa

Sociedade Portuguesa de Pediatria

CASUÍSTICA

## Síndrome de Alström: quatro casos

Ana Melo<sup>1</sup>, Isabel Santa Marta<sup>1</sup>, Teresa Kay<sup>2</sup>, Teresa Lourenço<sup>2</sup>, Ana Xavier<sup>3</sup>, Rosa Pina<sup>4</sup>, Lurdes Lopes<sup>4</sup>, Guilhermina Fonseca<sup>4</sup>

1 - Serviço de Pediatria – Hospital de Santarém

2 - Serviço de Genética – Hospital de Dona Estefânia

3 - Serviço de Oftalmologia – Hospital Dona Estefânia

4 - Serviço de Pediatria/Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Hospital de Dona Estefânia

### Resumo

A Síndrome de Alström (SA, MIM# 203800) é uma doença hereditária, de transmissão autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1959, por Alström. O gene ALMS1, causador da doença, foi identificado em 2002 e localiza-se no cromossoma 2p13. É uma doença genética rara, com o envolvimento de múltiplos órgãos e de evolução progressiva. As principais características fenotípicas incluem: retinopatia pigmentar, surdez neurosensorial, miocardiopatia dilatada, obesidade, hiperinsulinismo e resistência à insulina. Recentemente, foram publicados critérios de diagnóstico, classificados em *major* e *minor*, contribuindo para um diagnóstico precoce da doença. Descrevem-se quatro casos, realçando-se as diferentes formas de apresentação clínica, a importância de um seguimento multidisciplinar e a possibilidade de se tratar provavelmente de uma doença sub-diagnosticada.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Alström, Retinopatia, Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2.

*Acta Pediatr Port 2009;40(3):111-5*

### Alström Syndrome: four case reports

#### Abstract

Alström syndrome is an autosomic recessive disease. It was described in 1959 by Alström. The gene ALMS1, responsible for the disease, was identified in 2002 and is localized in chromosome 2p13. Alström syndrome is a rare genetic disease, multisystemic, with progressive evolution. The main phenotypic characteristics include: pigment retinopathy, neurosensorial deafness, dilated cardiomyopathy, obesity, hyperinsulinism and insulin resistance. Recently, diagnostic criteria were published. These criteria will contribute to a precocious and easier diagnosis. Four cases are reported. It is emphasized the different clinical presentations, the possibility of being a sub-diagnosed disease and the importance of a multidisciplinary follow-up.

**Recebido:** 08.12.2008

**Aceite:** 25.06.2009

**Key-words:** Alström syndrome, retinopathy, obesity, type 2 Diabetes Mellitus.

*Acta Pediatr Port 2009;40(3):111-5*

### Introdução

A Síndrome de Alström (SA, MIM# 203800) é uma doença hereditária, de transmissão autossómica recessiva. Foi descrita pela primeira vez em 1959 por Alström<sup>1-3</sup>. É uma doença rara, sendo conhecidos 49 casos até 1996. Porém, recentemente assistiu-se a um aumento do número de casos descritos, com cerca de 150 novos casos referenciados na literatura entre 2005 e 2007<sup>2</sup>.

O gene ALMS1, causador da doença, foi identificado em 2002. Este gene está localizado no cromossoma 2p13, codifica uma proteína que se expressa nos centrossomas e na base dos cílios celulares, desempenhando um importante papel no transporte intracelular. Porém, as suas funções moleculares e a forma como determina a patogénese da doença não são ainda totalmente conhecidas<sup>4-8</sup>.

A SA, é pois uma doença genética com envolvimento de múltiplos órgãos e de evolução progressiva. Algumas das manifestações clínicas podem surgir no período neonatal, na adolescência, ou ainda na fase adulta. Esta evolução por vezes dificulta e/ou atrasa o seu diagnóstico<sup>1,2</sup>. As principais características clínicas e fenotípicas incluem: retinopatia pigmentar, surdez neurosensorial, miocardiopatia dilatada, obesidade, hiperinsulinismo e resistência à insulina<sup>1,2,3,9,10</sup>.

Os problemas oftalmológicos surgem nos primeiros meses de vida com nistagmo e fotofobia, surgindo depois retinopatia pigmentar de agravamento progressivo, com evolução para amaurose total<sup>2,11</sup>. A surdez neurosensorial, de ligeira a moderada, surge na idade escolar e apenas em 10% dos casos evolui para surdez profunda<sup>2</sup>.

A miocardiopatia dilatada ocorre em cerca de 2/3 dos casos, podendo ser a primeira manifestação da síndrome. Em 60%

#### Correspondência:

Ana Luísa Torres e Melo  
anatorresmelo@gmail.com

dos doentes manifesta-se como insuficiência cardíaca congestiva durante a infância, podendo haver posteriormente recuperação da função cardíaca até aos 3 anos de idade. Mais tarde, já na idade adulta poderá haver novo compromisso cardíaco <sup>2,12</sup>.

A obesidade manifesta-se na 1ª infância e a resistência à insulina na idade escolar, evoluindo para diabetes mellitus tipo 2 na adolescência ou na idade adulta. Outras alterações descritas são o hipotiroidismo, o hipogonadismo no sexo masculino e o hiperandrogenismo e hirsutismo no sexo feminino <sup>1-3</sup>. Pode ainda coexistir escoliose torácica e lombar, anomalias dentárias ou alopecia <sup>1,2</sup>.

Verifica-se ainda uma dismorfia facial caracterizada por um fácies lunar, provavelmente devido à obesidade que lhes é própria; os dedos das mãos são pequenos e as suas extremidades cónicas.

Quanto ao desenvolvimento psicomotor (DPM), o atraso na motricidade motora relaciona-se com a obesidade e na motricidade fina com o défice visual <sup>1,2</sup>; na maioria dos casos não existe défice cognitivo.

Importa ainda salientar que na evolução natural da doença poderá existir fibrose progressiva de vários órgãos, condicionando alterações funcionais a nível hepático, pulmonar e renal, sendo em muitos casos a causa de morte <sup>2,13</sup>.

Recentemente, foram publicados critérios de diagnóstico (Quadro), classificados em *major* e *minor*, o que irá contribuir para maior precocidade e facilidade no diagnóstico <sup>2</sup>.

O diagnóstico diferencial faz-se com várias síndromes das quais se salienta a Síndrome de Bardet-Biedl e a Síndrome de Prader-Willi. Todavia, o primeiro caracteriza-se por um atraso de DPM acentuado e por braqui, poli e sindactilia, que não se verifica no SA <sup>1,2</sup>; o segundo, apesar das semelhanças, pela co-existência de obesidade e pelo formato das mãos, não apresenta a história natural da SA.

O prognóstico da SA é reservado dada a complexidade e gravidade das manifestações clínicas. Porém, um diagnóstico precoce e a antecipação das possíveis complicações poderão ajudar a controlar a evolução da doença <sup>1,2</sup>.

Descrevem-se quatro casos, seguidos em várias consultas, destacando-se as consultas hospitalares de endocrinologia pediátrica, de genética e de pediatria geral e salienta-se a possibilidade de diferentes apresentações clínicas e os benefícios de um diagnóstico precoce.

## Relato de Casos

### Caso 1

Criança do sexo feminino, actualmente com quinze anos de idade, é a segunda filha de pais não consanguíneos. Aos seis

**Quadro** - Critérios de Diagnóstico do SA. Adaptado de referência 2.

Idade	Diagnóstico definitivo	Requisito mínimo	Critérios major	Critérios minor	Outras manifestações clínicas
0-2 anos*	2 Mutações ALMS1 <sup>†</sup>	2 Critérios major ou 1 major e 2 critérios minor	Mutação ALMS1 em 1 alelo e/ou HF de SA Alterações da visão (nistagmo/fotofobia)	Obesidade MD/ICC	Infecções pulmonares recorrentes Atraso DPM
3-14 anos	2 Mutações ALMS1 <sup>†</sup>	2 Critérios major ou 1 Major e 3 critérios minor	Mutação ALMS1 em 1 alelo e/ou HF SA Alterações da visão (nistagmo, fotofobia, ↓ acuidade visual, distrofia dos cones detectada por ERG)	Obesidade e/ou RI e/ou DM2 Antecedentes de MD/ICC ↓ Acuidade auditiva Disfunção hepática IR IO avançada	Infecções pulmonares recorrentes Atraso de DPM Hiperlipidemia Escoliose Pés planos Hipotiroidismo HTA ITU Deficiência HC
15 anos – Idade adulta	2 Mutações ALMS1 <sup>†</sup>	2 Critérios major e 2 critérios minor ou 1 Major e 4 critérios minor	Mutação ALMS1 em 1 alelo e/ou HF SA Alterações da visão (nistagmo, fotofobia, ↓ acuidade visual, distrofia dos cones e bastonetes detectada por ERG)	Obesidade e/ou RI e/ou DM2 Antecedentes de MD/ICC ↓ Acuidade auditiva Disfunção hepática IR Baixa estatura ♂: Hipogonadismo ♀: Irregularidade menstrual e/ou hiperandrogenismo	Infecções pulmonares recorrentes Atraso DPM Hiperlipidemia Escoliose Pés planos Hipotiroidismo HTA ITU Deficiência HC Alopecia

\* Reavaliar os critérios de diagnóstico em idades mais avançadas. <sup>†</sup> Confirmar a proveniência de cada progenitor.

Abreviaturas: DM2, Diabetes Mellitus Tipo 2; DPM, Desenvolvimento Psico-Motor; ERG, Electroretinograma; HC, Hormona de Crescimento; HF, História Familiar; HTA, Hipertensão Arterial; IO, Idade Óssea; IR, Insuficiência Renal; ITU, Infecções do Tracto Urinário; MD/ICC, Miocardiopatia Dilatada/Insuficiência Cardíaca Congestiva; SA, Síndrome de Alström; RI, resistência à insulina.

meses de idade foi-lhe diagnosticado nistagmo, passando a ser acompanhada em consulta de oftalmologia. Aos seis anos diagnosticou-se retinite pigmentar, com perda progressiva da acuidade visual, verificando-se amaurose total aos onze anos.

No DPM houve um discreto atraso no início da marcha, que ocorreu aos 18 meses. Iniciou a escolaridade aos 6 anos, com apoio especial pelo défice visual. Aos sete anos foi enviada à consulta de endocrinologia por obesidade [Índice de Massa Corporal (IMC) – 29,5kg/m<sup>2</sup>, percentil ponderal (P)>95]; observou-se igualmente *acantosis nigricans* no pescoço e axilas. Analiticamente salientou-se: hiperinsulinismo [insulina – 387μU/ml, aos 30', valor de referência (vr): <140μU/ml] na prova de tolerância à glucose oral (PTGO). Iniciou dieta hipocalórica e polifracionada e, posteriormente, terapêutica com metformina.

Aos oito anos por défice auditivo diagnosticou-se, na consulta de otorrinolaringologia (ORL), surdez neurosensorial bilateral, colocando próteses auditivas. Nessa altura, pela constelação de sinais e sintomas foi colocada a hipótese diagnóstica de SA. Pela inexistência de marcador genético biológico para a síndrome, o diagnóstico foi apenas clínico.

Aos doze anos o diagnóstico de SA foi inequivocamente confirmado pelo estudo molecular do gene ALMS1, entretanto identificado.

Do ponto de vista endocrinológico, o crescimento e a puberdade evoluíram de forma normal e a menarca ocorreu aos doze anos. Porém, houve um aumento progressivo do peso e da *acantosis nigricans*. Aos treze anos surgiu hirsutismo e diagnosticou-se diabetes mellitus tipo2, que se controlou com o aumento da dose de metformina (hemoglobina A<sub>1c</sub>: 6,4%). Analiticamente, houve uma deterioração do perfil lipídico, com hipercolesterolemia (colesterol total – 264mg/dl, lipoproteína de baixa densidade (LDL) – 197mg/dl) e hipertrigliceridemia (346mg/dl). Aos catorze anos, por amenorreia secundária, iniciou um contraceptivo oral composto por acetato de ciproterona e etinilestradiol. Em análises de rotina detectou-se microalbuminúria (254μmol/ml; vr: 1-18,8 μmol/ml), iniciando lisinopril (5mg/dia, com aumento posterior da dose).

Do ponto de vista gastroenterológico, embora tenha permanecido sempre assintomática, detectou-se ecograficamente, aos onze anos, esteatose hepática, com ligeiras alterações analíticas (aspartato transaminase – 53 U/l, alanina aminotransferase – 126U/l, gama glutamil transpeptidase – 46U/l). Aos treze anos detectou-se, igualmente por ecografia, litíase vesicular, iniciando terapêutica com ácido ursodesoxicólico.

Actualmente, encontra-se clinicamente estabilizada frequentando o ensino regular, com apoio escolar pelos défices auditivos e visuais.

### Caso 2

Criança do sexo masculino, actualmente com quinze anos. Nos antecedentes familiares salientou-se ser o primeiro e único filho de pais consanguíneos.

Aos cinco meses foi internado por insuficiência cardíaca congestiva, no contexto de miocardiopatia dilatada, sendo medicado com enalapril. Passou a ser acompanhado em consulta

de cardiologia pediátrica com uma evolução clínica favorável. Entre os quatro e os cinco meses detectou-se nistagmo, sendo desde então acompanhado em consulta de oftalmologia. Aos 18 meses diagnosticou-se retinopatia pigmentar, com défice visual progressivo.

Aos cinco anos, na sequência de otites de repetição, foi avaliado em consulta de ORL, onde se diagnosticou surdez neurosensorial bilateral, com necessidade de colocação de próteses auriculares. O restante DPM foi adequado. Porém, necessitou de apoio escolar pelos défices visuais e auditivos. Aos dez anos foi avaliado em consulta de genética onde se detectou: obesidade, rosto arredondado, nariz pequeno com hipoplasia das narinas, pescoço curto, ginecomastia bilateral, hipogenitalismo e mãos com dedos curtos e cónicos.

Aos onze anos, foi observado em consulta de endocrinologia, verificando-se obesidade troncular (IMC – 29,4kg/m<sup>2</sup>, P>95), *acantosis nigricans*, ginecomastia, puberdade no estágio P1 de Tanner. Analiticamente detectou-se na PTGO: hiperglicemia (glicemia 120' - 121mg/dl) e hiperinsulinismo (insulina 60' – 112μU/ml). Iniciou dieta hipocalórica e polifracionada, com melhoria dos valores. Aos catorze anos, por alteração assintomática da função tiroideia [hormona tiro-estimulante (TSH) – 5μUI/ml], detectada em avaliação de rotina, iniciou terapêutica com levotiroxina. Por agravamento do hiperinsulinismo (PTGO, insulina 30' - 154μU/ml) iniciou metformina, com posterior melhoria. A última avaliação cardiológica realizada aos catorze anos revelou miocardiopatia dilatada com boa função sistólica global e segmentar.

Actualmente, com quinze anos, tem IMC de 32kg/m<sup>2</sup>, está no estágio pubertário P4 de Tanner e mantém acuidade visual moderada; frequente a escolaridade regular com apoio escolar pelos défices sensoriais descritos.

### Caso 3

Criança do sexo feminino, actualmente com sete anos, não tem antecedentes familiares relevantes.

Aos três meses foi-lhe diagnosticado nistagmo em consulta de oftalmologia. Aos quatro anos, detectou-se distrofia retiniana tipo cone, assistindo-se desde então a uma perda acelerada da acuidade visual, que motivou a aprendizagem de *Braille* a partir dos seis anos.

Durante a infância teve otites de repetição e aos quatro anos em consulta de ORL diagnosticou-se surdez neurosensorial bilateral. O restante DPM foi adequado, embora com necessidade de apoio escolar pelos défices visuais e auditivos.

Aos 3,5 anos foi referenciada à consulta de endocrinologia por obesidade troncular (IMC – 27,8kg/m<sup>2</sup>, P>95) e *acantosis nigricans*. Analiticamente, na PTGO, salientou-se: hiperglicemia (glicemia 30' – 164mg/dl) e hiperinsulinismo (insulina 60' – 84,7 μU/ml).

Com a mesma idade foi observada na consulta de genética, salientando-se: obesidade generalizada, rosto arredondado com fendas palpebrais semi-cerradas por fotossensibilidade, nariz curto com ponta achatada, orelhas pequenas e descoladas, pescoço curto e mãos com dedos curtos e cónicos. Foi solicitado o estudo genético orientado como primeira escolha

para o gene ALMS1 que se revelou positivo, confirmando-se o diagnóstico de SA.

Durante a evolução, verificou-se uma melhoria progressiva do peso, embora mantenha hiperglicemia e hiperinsulinismo; actualmente tem IMC de 24,5kg/m<sup>2</sup>. Frequenta o 1º ano do ensino básico, com aproveitamento e boa integração escolar.

#### Caso 4

Criança do sexo feminino, actualmente com 3 anos de idade. Os pais não são consanguíneos.

Aos três meses detectou-se nistagmo e hipermetropia, iniciando acompanhamento em consulta de oftalmologia. O desenvolvimento ponderal foi adequado até aos quatro meses, verificando-se desde então um aumento rapidamente progressivo (P>95, aos seis meses).

No DPM houve um atraso na motricidade fina e global. Aos treze meses foi enviada à consulta de pediatria geral hospitalar por obesidade, iniciando dieta polifracionada de acordo com a idade.

Aos 20 meses, na consulta de genética efectuou-se o estudo do gene ALMS1, detectando-se cinco alterações em heterozigotia com significado ainda desconhecido; uma das alterações foi identificada num dos progenitores. O estudo genético para esclarecimento do significado das cinco mutações detectadas está em curso.

Em consulta de endocrinologia, aos três anos, verificou-se obesidade (IMC – 29kg/m<sup>2</sup>, P>95) e *acantosis nigricans* no pescoço e axilas. Analiticamente detectou-se dislipidemia [lipoproteína de alta densidade (HDL) – 26mg/dl, LDL – 100mg/dl, triglicéridos – 201mg/dl].

Para além das consultas referidas é acompanhada em consulta de cardiologia pediátrica e ORL, tendo um quadro clínico estacionário.

#### Discussão

O diagnóstico do SA pode ser difícil, uma vez que não há alterações dismórficas totalmente características, as manifestações clínicas são progressivas e numa primeira fase podem fazer pensar noutras patologias. Porém, como referido, os critérios de diagnóstico (Quadro) permitem um diagnóstico precoce, e consequentemente um melhor seguimento <sup>2</sup>.

Os casos descritos têm em comum algumas das manifestações *major* da síndrome, como o nistagmo e a obesidade <sup>2</sup>. Por outro lado, em todos é comum a ausência de défice cognitivo, mas encontra-se um ligeiro atraso na motricidade motora e fina, determinado pelos défices sensoriais. A retinopatia pigmentar, a surdez neurosensorial e o hiperinsulinismo estão presentes nos três primeiros casos, mas não se verificam, até à data, no quarto caso. Salienta-se ainda que, tal como referido, uma das primeiras manifestações da doença pode ser a miocardiopatia dilatada <sup>2</sup>, como se verifica no segundo caso. A confirmação do diagnóstico é estabelecida apenas na adolescência nos dois primeiros casos, mas nos dois últimos é mais precoce, o que pode estar relacionado com a recente des-

coberta do gene e com a maior divulgação da doença. O quarto caso tem a particularidade de ter 5 mutações genéticas, reunindo dois critérios *maiores*, a existência de mutações num alelo do gene ALMS1 e o nistagmo, e ainda um dos critérios *minor*, a obesidade. Estes critérios são suficientes para se estabelecer o diagnóstico, o que vem realçar a importância da utilização dos mesmos <sup>2</sup>.

As medidas terapêuticas incluem o seguimento de dieta adequada e a utilização de metformina, testosterona, estrogénios e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Os défices sensoriais podem ser minorados com o ensino e treino de motricidade, a adaptação ao uso de cães-guia e o início antecipado das aulas de Braille, potenciando-se as capacidades destes doentes com vista a uma maior autonomia e melhor integração na sociedade.

A publicação destes quatro casos, pretende assim participar na divulgação desta síndrome genética e chamar a atenção para a importância da realização de um diagnóstico precoce. Embora esta precocidade possa não alterar o desfecho clínico da doença, contribuirá certamente, para ser dada uma resposta aos pais e diminuir a sua ansiedade, como também para antever as complicações e incapacidades futuras, como a amaurose; por outro lado, poderá proteger estas crianças do estigma social de serem tratadas muitas vezes como “atrasadas”, privando-as de uma integração adequada no seu meio social.

Finalmente, o acentuado aumento do número de casos descritos na literatura na última década leva-nos a crer que mais do que uma doença rara se trata de uma doença, provavelmente, sub-diagnosticada.

Acreditamos que se houver uma aplicação adequada dos critérios clínicos (*Major e Minor*), bem como o conhecimento da forma de apresentação e evolução natural da doença a sua identificação será provavelmente mais frequente.

Uma vez estabelecido o diagnóstico é fundamental manter uma colaboração médica, com o envolvimento de múltiplas disciplinas médicas, e a referência a uma consulta de Genética Médica.

#### Referências

1. 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;165:675-83.
2. Marshall J, Beck S, Maffei P, Naggert J. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1193-202.
3. Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, Beck S, Cerqueira R, Maffei P *et al.* Spectrum of ALMS1 variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. *Hum Mutat* 2007;28:1114-23.
4. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S *et al.* Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet* 2002;31:79-83.
5. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, Venus SW, Russell-Eggitt I, Maffei P *et al.* Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002;31:74-8.

6. Zumsteg URS, Muller P, Miserez AR. Alström syndrome: confirmation of linkage to chromosome 2p12-13 and phenotypic heterogeneity in three affected sibs [electronic letter]. *J Med Genet* 2000;37. Acessível em: <http://jmedgenet.com/cgi/content/full/37/7/e8>.
7. Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, Renforth GL, Copin N, Hanley NA et al. Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1581-7.
8. Brent W, Bisgrove H, Yost J. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006;133:4131-43.
9. Marshall JD, Ludman MD, Shea SE, Salisbury SR, Willi SM, LaRoche RG et al. Genealogy, natural history, and phenotypes of Alström syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. *Am J Med Genet* 1997;73:150-61.
10. Satman I, Yılmaz MT, Gürsoy N, Karsýdag K, Dincçag N, Ovalý T et al. Evaluation of insulin resistant diabetes mellitus in Alström syndrome: a long-term prospective follow-up of three siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:189-96.
11. Tisha J, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA et al. Alström syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:49. Acessível em: <http://www.OJRD.com/content/2/1/49>.
12. Makaryus A, Zubrow M, Marshall J, Gillam L, Mangion J. Cardiac manifestations of Alström syndrome: echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1359-63.
13. Richardson D, Shires M, Davidson AM. Renal diagnosis without renal biopsy. Nephritis and sensorineural deafness. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1291-4.