

Aspetti clinici dell'Albinismo **Dott.ssa Loredana Boccone**

L'Albinismo è un gruppo eterogeneo di anomalie ereditarie della sintesi della melanina, caratterizzate da una riduzione o assenza congenita del pigmento melanico nella cute, nei capelli e negli occhi (Albinismo Oculocutaneo, OCA) o quasi esclusivamente negli occhi (Albinismo Oculare, OA)

La normale pigmentazione richiede, durante lo sviluppo, molti passaggi critici e si è visto che un gran numero di geni è coinvolto in questo processo, sia direttamente che indirettamente. E' evidente come le mutazioni genetiche che coinvolgono proteine lungo questa via inevitabilmente risultino in ridotta produzione di melanina.

L'enzima **tirosinasi** ha un ruolo critico nella formazione della melanina, poiché è necessario per la catalisi delle prime due reazioni: l'idrossilazione dell'L-tirosina a L-3,4-diidrossifenilalanina (DOPA) e l'ossidazione di DOPA a DOPACHINONE. Il polimero omogeneo, la **melanina** è classificabile in due tipi fondamentali: la **eumelanina**, polimero di colore nero e/o marrone, derivante dai metaboliti del DOPACHROMO, e la **feomelanina**, molecola + piccola, di colore giallo-rosso, derivante dai metaboliti del cisteinilDOPA (che si forma dal DOPACHINONE, in presenza di gruppi sulfidrilici) e che conferisce alla pelle una protezione di circa 1000 volte inferiore rispetto all'eumelanina. Per entrambe, il substrato precursore è la tirosina.

Nei melanociti umani si ritrova generalmente una **mixed-melanina**, biopolimero formato da una miscela di eumelanine e feomelanine in diverse proporzioni.

La differente colorazione cutanea nelle diverse razze è dovuta non tanto ad un diverso numero di melanociti bensì ad una diversa capacità di produrre i due tipi di melanina.

L'apparato biochimico necessario alla produzione della melanina si trova nei melanociti, confinato all'interno di organelli delimitati da membrana, detti **melanosomi**, organelli intracellulari specializzati nella sintesi, deposito e trasporto della melanina. In condizioni fisiologiche i melanosomi si formano attraverso un processo altamente regolato: essi probabilmente vanno incontro ad una serie di stadi maturativi, con progressiva deposizione della melanina e concomitante trasporto dell'organello dalla regione perinucleare verso la periferia della cellula melanocita nei processi dendritici del melanocita da dove, nella pelle e negli assi piliferi, vengono infine trasferiti nel citoplasma dei circostanti cheratinociti. I melanosomi maturi, dunque, non sono altro che granuli di melanina, delimitati da membrana.

I melanociti sono presenti:

- » nella pelle
- » nel sistema nervoso (pia-aracnoide)
- » nell'occhio (uvea ed epitelio pigmentato retinico)
- » nell'orecchio interno

E questo rende conto di come un'alterazione della sua biosintesi possa dare una sintomatologia tanto variegata e che fundamentalmente coinvolge la cute, capelli e occhi o solamente questi ultimi.

Fin dall'antichità l'albinismo ha fatto la sua comparsa nella letteratura medica come testimoniano le descrizioni di antichi autori greci e latini e già dagli inizi del secolo scorso veniva riconosciuta la sua natura familiare e si intuiva ad opera di Garrod la patogenesi in un'alterazione congenita del metabolismo. Il tentativo di una classificazione sulla base delle caratteristiche fenotipiche ha ingenerato negli anni solo molta confusione considerata l'alta variabilità fenotipica. La classificazione si basava unicamente sulle variazioni del colore della pelle e capelli e la presentazione nella famiglia. Individui con assenza totale di pigmento, sia cutaneo che oculare, erano facilmente riconoscibili e classificabili e x loro si parlava di Albinismo "completo", "totale", "universale" o "perfetto".

Individui che presentavano le caratteristiche oculari dell'Albinismo, ma con una qualche pigmentazione cutanea creavano invece confusione e per essi si parlava di Albinismo "incompleto",

“parziale” o “imperfetto”. Questi termini storici erano usati x descrivere i vari pattern pigmentari osservati ma erano assolutamente imprecisi.

Negli anni '70 Venivano identificati i diversi “tipi” di Albinismo Oculocutaneo in base al test di incubazione dei bulbi piliferi che distingueva le forme con test negativo (tyrosinasi-negativo) da quelle con test positivo (tyrosinasi-positivo) e negli anni '80 si introducevano i termini: OCA tirosinasi-negativo, OCA platino, OCA dal pigmento minimo, OCA giallo, OCA temperatura-sensibile, OCA marrone e l' Albinismo oculare autosomico recessivo, suggerendo la possibilità quindi che ognuno di questi fenotipi fosse causato da un gene diverso.

A partire dagli anni 90 l'analisi molecolare ha consentito di stilare una classificazione più accurata, basata sugli specifici geni coinvolti. Tale classificazione va arricchendosi e meglio delineandosi di anno in anno. Ad oggi sono stati identificati + di un centinaio di geni associati alla melanogenesi che direttamente o indirettamente possono giocare un importante ruolo nella via biosintetica della melanina. L'identificazione dei geni responsabili di OCA e OA ora fornisce un'accurata anche se forse clinicamente confondente classificazione in quanto il range fenotipico della pigmentazione ad ogni locus genico è ampio, comprende molti dei “distinti tipi” di OCA precedentemente descritti in letteratura e può sovrapporsi a quello risultante da mutazioni ad un altro locus genico. Il colore della pelle e capelli non sono + sufficienti x una precisa definizione e allo stato attuale solo la classificazione secondo il locus genetico interessato può fornire una corretta classificazione.

Nonostante questa ampia variabilità di presentazione clinica resta immutato il concetto di base che per definire albinismo occorre che siano presenti le manifestazioni cliniche comuni a tutte le forme di Albinismo, patognomoniche per la diagnosi e che sono: le alterazioni oculari associate nelle forme oculocutanee alla depigmentazione di cute e capelli.

Nell'albinismo ci sono infatti delle caratteristiche alterazioni nel sistema oculare specifiche ed indispensabili per la diagnosi dell'albinismo. Queste anomalie sono comuni in tutti i tipi di albinismo, e appaiono correlate alla riduzione di melanina durante lo sviluppo embrionale e la vita postnatale.

Il problema legato all'albinismo è essenzialmente dato dai segni clinici oculari che sono essenzialmente rappresentati da :

- **Nistagmo congenito** che si sviluppa in genere entro i primi 3 mesi di vita e può essere preceduto da un periodo di scarso contatto visivo che porta ad un sospetto di deficit visivo. In genere è pendolare o veloce ed a volte associato ad un nistagmo del capo cioè ad oscillazione sul piano orizzontale del capo. L'ampiezza del nistagmo e la sua frequenza spesso varia con la posizione dello sguardo (quello in cui il nistagmo è meno grave si dice punto nullo ed è quello in cui la riduzione delle oscillazioni oculari riduce il movimento dell'immagine retinica e massimizza l'acuità visiva).

La posizione di blocco nella quale la visione è migliore può far derivare un torcicollo concordante. Con l'età tende a diminuire ma raramente scompare completamente.

Si può associare astigmatismo, ipermetropia e miopia.

- **Fotofobia**

Proporzionale all'ipopigmentazione dell'iride che dà luogo ad un'iride trasparente che trasmette la luce attraverso il tessuto irideo alla transilluminazione del globo oculare. La fotofobia può essere molto invalidante con atteggiamento del capo del bambino preferenzialmente flesso o manifestarsi solo in ambienti molto assolati. L'ipopigmentazione del fundus oculare è dato da una riduzione del pigmento dell'epitelio pigmentato della retina che permette la visualizzazione dei vasi coroidei. In genere è + grave nella periferia del fundus.

- **Strabismo alternante** che in genere non si associa ad ambliopia.

Può essere favorito dall'anomalia della decussazione delle fibre ottiche.

- **Deficit visivo.**

Può essere profondo con deficit visivo da lontano ridotto a 1/20 ma più spesso è medio con acuità visiva di 2/10. L'acuità visiva può arrivare a 5-6/10 e quindi essere compatibile con la guida. Non ci

sono anomalie del campo visivo.

- A volte **alterazione della visione cromatica**

La più marcata alterazione del sistema ottico nell'albinismo è l'**anormale decussazione delle fibre ottiche a livello del chiasma**. In un occhio maturo, pigmentato durante lo sviluppo, le fibre nervose della retina nasale si incrociano al chiasma e terminano al nucleo genicolato controlaterale, mentre le fibre della retina temporale non si incrociano e terminano al nucleo genicolato omolaterale. Nell'uomo, il rapporto tra fibre controlaterali (decussate) e omolaterali (non decussate) è di circa 55:45. Ciò consente la sovrapposizione dei campi visivi e la visione stereoscopica. Questo rapporto è notevolmente alterato nell'albinismo. La proporzione di fibre decussate probabilmente supera il 90% in tutti i mammiferi con albinismo. La deviazione delle fibre ottiche al chiasma può essere rilevata clinicamente tramite la registrazione delle risposte visive evocate monolaterali.

A parte i segni oculari comuni a tutte le forme di albinismo, l'ipopigmentazione congenita può interessare cute, capelli e occhi identificando l'albinismo oculocutaneo o OCA oppure limitarsi principalmente agli occhi definendo l'albinismo oculare o OA.

Il grado di ipopigmentazione di pelle e capelli varia con il tipo di albinismo ma in generale è ridotta e sulla base dell'analisi molecolare si definisce una classificazione accurata di tutte le forme di albinismo, basata sugli specifici geni coinvolti.

L'incidenza dell'albinismo in generale è di 1/20000 nati ma raggiunge 1/12000 fra gli afro-americi negli USA e in certe regioni come nel Niger si aggira su 1/1000. Si stima che negli USA 1:17000 hanno una forma di albinismo ed in totale circa 18000 sono gli affetti negli USA.

ALBINISMO OCULO-CUTANEO (OCA)

L'albinismo oculocutaneo è caratterizzato da una generalizzata riduzione o assenza del pigmento nei capelli, pelle, occhi e conseguente fotosensibilità, danno actinico e rischio di cancro della pelle e da ridotta acuità visiva e nistagmo. È la + comune forma di albinismo e la prevalenza varia nel mondo ma è stimata essere circa 1:17000, dato che suggerisce che la frequenza dei portatori è 1:70. La prevalenza delle differenti forme varia considerevolmente nelle diverse popolazioni dato spiegabile con mutazioni dei diversi geni con effetto fondatore.

L'OCA può essere classificato in 2 gruppi: OCA non sindromico e OCA sindromico.

Il Non sindromico deriva da una riduzione nella melanogenesi per difetto di proteine direttamente coinvolte in questo processo mentre il Sindromico presenta un gran numero di segni associati ed è dato da alterazione di proteine coinvolte nella sintesi e traffico degli organelli associati ai lisosomi che includono non solo i melanosomi ma anche i corpi densi delle piastrine e i lisosomi stessi.

Esistono forme geneticamente distinte: OCA1, OCA2, OCA3 e OCA4.

ALBINISMO OCULOCUTANEO NON SINDROMICO

ALBINISMO OCULOCUTANEO 1 o OCA1

L'OCA1 ha l'occorrenza di 1:40.000 nel mondo, con simile frequenza nelle diverse popolazioni nel mondo, comprende circa il 40% dei casi di albinismo nel mondo, è presente nel 34% fra i pazienti albinici in Giappone ma è molto raro fra gli Afroamericani e Africani. L'incidenza dei portatori è di 1/100 in molte popolazioni. Qualche popolazione isolata ha una frequenza + alta come risultato di un effetto fondatore ma ciò non è comune.

L'OCA1 (albinismo con deficit di tirosinasi) è determinato dalla mutazione del gene (TYR) che codifica per la tirosinasi, localizzato in 11q14-21 ed è distinto in due sottotipi in base alla quantità e al tipo di attività enzimatica residua.

La tirosinasi è una cuproproteina che catalizza i primi 2 passaggi nella via della biosintesi della melanina convertendo la tirosina in DOPA e poi in DOPAquinone. La variabilità nel fenotipo dell'OCA1 è ampia, da una quantità di pigmento cutaneo minima a una pigmentazione di cute e capelli quasi normale. Le mutazioni del gene TYR che aboliscono completamente l'attività della tirosinasi producono OCA1A (il classico albinismo oculocutaneo tirosinasi-negativo) mentre le mutazioni che consentono una residua attività enzimatica dell'ordine del 5-10% del normale, risultano in OCA1B in cui si ha l'accumulo di una certa quantità di melanina con il tempo e che presenta un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche. Il determinante maggiore nell'estrinsecazione fenotipica è data dalla quantità o tipo di residua attività dell'enzima prodotto dall'allele mutante su una base di terreno costituzionale diverso da individuo ad individuo che rende ragione delle differenze fenotipiche fra soggetti portatori della stessa mutazione. I segni oculari sia di OCA1A che di OCA1B sono sempre presenti ed identici eccetto per la quantità di pigmento irideo ed aiutano ad identificare l'albino anche quando il pigmento cutaneo appare normale.

OCA1A

L'OCA 1A è causata da una mutazione nulla del gene TYR che produce un enzima tirosinasi inattiva. L'assenza totale di tirosinasi blocca il 1° step della biosintesi della melanina e quindi non si forma melanina nei melanociti. E' la forma più severa di albinismo con assenza di pigmento nella cute nei capelli e nell'occhio fin dalla nascita e questo difetto rimarrà tale per tutta la vita. Questi soggetti non possono sintetizzare melanina nella loro pelle, capelli o occhi in nessun momento della vita risultando nel fenotipo tirosinasi-negativo.

Alla nascita presentano capelli e pelle bianchi ed occhi celesti senza alcun cambiamento con l'età. Non svilupperanno mai melanina in questi tessuti in tutti i gruppi etnici ed in tutte le età. I **capelli** bianchi possono, nel corso del tempo, assumere una colorazione più intensa del bianco trasparente o del giallo chiaro, ma ciò è dovuto alla denaturazione delle proteine del capello a seguito di esposizione al sole o dell'uso di diversi shampoo.

La **pelle** resta bianca per tutta la vita e non si abbronzava e l'esposizione al sole provoca eritema e scottature. Le lesioni cutanee, come i nei, sono rosa (amelanotici) e apigmentate.

Le **iridi** sono trasparenti; appaiono rosa in infanzia e spesso virano al blu-grigio col tempo. La retina non sviluppa pigmento melanico per tutta la vita ed il nistagmo permane tutta la vita. Molti hanno nistagmo alla nascita che può indirizzare verso la diagnosi ma altri no e questo può tardare la diagnosi. I genitori possono osservare movimenti oculari e inabilità a focalizzare la visione. In molti bambini il nistagmo si sviluppa tra i 3 e i 4 mesi e spesso la diagnosi di albinismo viene posta dall'oculista. Il nistagmo può essere a scosse molto veloci nelle prime età della vita ma poi tende a essere + lento con il tempo ma pressochè tutti gli albinisti hanno nistagmo x tutta la loro vita. Il nistagmo può essere + visibile quando il soggetto è stanco, ansioso, angry.

L'acuità visiva è di solito tra 20/100 e 20/400. La fotofobia ed il nistagmo tende ad essere peggiore in questo subtipo.

L'esposizione al sole (per molti anni) può risultare in pachidermia (pelle ruvida, ispessita, spessa), cheratosi solare (lesione premaligna) e cancro cutaneo (Carcinoma basocellulare e squamocellulare).

L'ultrastruttura dei melanociti e dei melanosomi è normale, i melanociti sono privi di melanina, con melanosomi allo stadio I e II. Non si produce melanina dopo incubazione dei melanociti (bulbi piliferi) con tirosina o DOPA.

OCA1B

Il fenotipo dell'OCA1B, molto variabile nella pigmentazione, è prodotto da una mutazione che esita in una attività enzimatica residua piuttosto che in una totale assenza di attività. La quantità di funzione residua dell'enzima varia in rapporto alla posizione della mutazione nel gene ma è sufficiente a produrre piccola o moderata quantità di pigmento nella pelle, iride e capelli. Il tipo di pigmentazione varia da piccola quantità di pigmento cutaneo a pigmentazione quasi normale.

Raramente l'attività residua porta ad una pigmentazione pressochè normale tanto che viene posta erroneamente diagnosi di albinismo oculare. In certi pazienti invece la completa assenza di pigmento alla nascita possono causare difficoltà a distinguerla con OCA1A. Comunque questi pazienti, avendo qualche residuo di attività, nel tempo possono aumentare la loro pigmentazione di pelle, capelli.

La maggior parte dei pazienti con OCA1B alla nascita ha pochissimo o nessun pigmento e **nasce** con i capelli bianchi. Nella prima o seconda decade di vita, essi sviluppano una certa quantità di melanina nei capelli e nella cute. In alcuni casi, dall'età di 1-3 anni, in alcuni casi ancora prima (nei primi mesi di vita), la melanina si sviluppa e si comincia a sviluppare una pigmentazione generalizzata nei tessuti interessati. In genere sono simili ai parenti ma si possono evidenziare gli albinosi attraverso la presenza di deficit della corretta fissazione visiva o di nistagmo. La **pelle** resta bianca nella maggior parte sebbene sia bianco-crema + che bianco-latte e può sviluppare abbronzatura con il sole. L'entità dell'abbronzatura correla con la quantità di colore dei capelli e con il pattern di pigmentazione nella famiglia e nel corso del tempo si possono sviluppare, nelle aree esposte nevi pigmentati, efelidi e lentiggini.

Il colore dei **capelli** cambia dal bianco alla nascita fino a differenti tipi di biondo, dal giallo chiaro, al biondo chiaro e alla fine può virare al biondo scuro o al castano chiaro in adolescenza o in età adulta. Rispetto al biondo pallido o al giallo chiaro di molti soggetti con OCA2, il biondo dell'OCA1B ha una tipica tonalità dorata. Il colore delle sopracciglia può seguire un modello simile a quello dei capelli, mentre il colore delle ciglia può spesso diventare più scuro di quello dei capelli. Il colore dell'**iride** rimane blu o passa al verde/nocciola. La transilluminazione del globo oculare mostra strisce di pigmento nell'iride, che appaiono come i "raggi della ruota di un carro" e si può sviluppare un certo grado di pigmentazione nella retina. Il nistagmo persiste x tutta la vita. L'acuità visiva è tra 20/100 e 20/200, ma può essere anche di 20/60 o migliore in alcuni individui. L'acuità visiva è 2/10.

Lo spettro fenotipico è ampio rappresentando il concetto come a volte sia difficile fare la diagnosi solo sulla base del fenotipo piuttosto che sullo studio del gene: da una pigmentazione molto scarsa (come in OCA dal pigmento minimo) ad una pigmentazione quasi normale (come nei casi un tempo indicati come AROA), OCA giallo (il primo fenotipo OCA1B individuato fra gli Amish dell'Indiana), OCA platino, OCA temperatura sensibile.

L'architettura dei melanociti e melanosomi è normale, sono presenti gli stadi I,II dei melanosomi e lo stadio III con melanosomi parzialmente melanizzati ma in genere manca lo stadio IV dei melanosomi melanizzati.

Un tipo particolare di OCA1B è dato da una mutazione del gene temperatura sensibile. La tirosinasi temperatura-sensibile ha circa il 25% dell'attività normale a 37° e aumenta la sua attività a temperature + basse. L'enzima non è attivo alla regolare temperatura corporea (regione ascellare e scalpo) mentre sintesi di melanina si ha in aree + fredde del corpo e i peli di braccia e gambe possono essere scuri mentre i peli ascellari e dello scalpo restano bianchi o giallastri. Nel primo anno di vita possono apparire avere un OCA1A con capelli e pelle bianchi xchè la temperatura del feto è alta e quindi la tirosinasi ha meno attività risultando in assenza di pigmento. Nel periodo postnatale con il tempo i peli nelle aree + fresche del corpo sviluppano pigmento mentre gli occhi restano blu e la pelle bianca senza possibilità di abbronzatura. Questo tipo equivale a quello del gatto siamese o topo imalaiano, risultati della sensibilità dell'enzima alla temperatura.

ALBINISMO OCULOCUTANEO 2 o OCA2

L'OCA2 (albinismo tirosinasi positivo) è caratterizzato fin dalla nascita dalla presenza di una certa quantità di pigmento nella cute e negli occhi dei pazienti che continuano a produrlo e ad accumularlo durante tutta la vita, oltre ai caratteristici segni oculari comuni a tutte le forme di albinismo.

L'OCA2 è il tipo + comune di albinismo nel mondo dove raggiunge il 50% mentre è presente fra i

Giapponesi solo nell'8-10% ed è specialmente frequente fra le popolazioni africane e afroamericane dove la frequenza è di 1:10.000 con una frequenza dei portatori di circa 1:50 o meno, raggiunge la prevalenza di 1:3900 nel sudAfrica e di 1:1100 in Nigeria (popolazione Ibo), mentre fra i caucasici è di 1:36.000 con una frequenza dei portatori di circa 1:100. In tutte le etnie si calcola essere di 1:15.000.

L'OCA2 è un'OCA tirosinasi-positivo in cui non è mutato il gene che codifica x la tirosinasi, quindi l'attività della tirosinasi è normale, ma un gene per la Proteina P localizzato in 15q11-13. Il gene P è così chiamato xchè responsabile del fenotipo "occhi rosa pallido" nei topi (p da pink = rosa).

Questo gene codifica per la proteina di membrana dei melanosomi coinvolta nel trasporto della tirosinasi, il mantenimento del pH acido nei melanosomi ed il controllo del processamento della tirosinasi.

In passato molti casi di OCA2 potevano erroneamente essere classificati come OA1 in quanto in molti casi era presente un certo grado di pigmentazione e la diagnosi poteva essere confusa. Oggi non è + così in quanto la giusta definizione del tipo di albinismo si basa sul tipo di gene coinvolto.

Lo spettro fenotipico varia da assente a quasi normale pigmentazione. In OCA2 la quantità di pigmento alla nascita può variare sostanzialmente: in genere **nascono** con **capelli** pigmentati fra biondo chiaro e bruno con sfumature biondo-rosse ma di solito non completamente bianco e possono iscurirsi con il tempo e la variabilità di pigmentazione cutanea è ampia.

Alla nascita la pigmentazione può essere assente rendendolo indistinguibile da OCA1 ma con l'età si può sviluppare del pigmento e l'accumulo del pigmento dipende dall'etnia del paz.

La **cute** è bianca, non mostra pigmentazione generalizzata e di solito non si abbronzata con l'esposizione al sole. Come per l'OCA1B, possono svilupparsi lesioni localizzate pigmentate della cute (nevi, efelidi e lentiggini), spesso sulle zone esposte al sole, ma di solito non c'è abbronzatura. L'esposizione x molti anni al sole può risultare in una pelle spessa, rugosa (pachidermia), cheratosi solare (lesione premaligna) e cancro della pelle. Può infatti svilupparsi sia un carcinoma a cellule basali che a cellule squamose. Di solito il melanoma è raro. In genere negli USA, con l'uso di filtri e di abbigliamento adatto, il rischio di tumore è basso ma è elevato in parti del mondo come l'Africa sub-sahariana x l'alta esposizione al sole, le differenze culturali nell'abbigliamento e assenza di filtri solari.

L'**iride** è blu-grigia a volte lievemente pigmentata, il grado di trasparenza, visibile con la transilluminazione, dipende proprio dalla quantità di pigmento presente. Sono diagnosticabili fin dalla nascita a causa dei segni oculari di nistagmo ma molti bambini possono non averlo alla nascita ed i genitori notano solamente lenti movimenti oculari e deficit dell'attenzione visiva e riferiscono che il loro figlio sembra non mettere bene a fuoco e l'assenza del nistagmo può ritardare la diagnosi. Molti bambini sviluppano il nistagmo ai 3-4 mesi. Il nistagmo può essere molto rapido precocemente nella vita e in genere diventa con il tempo più lento, ma quasi tutti gli albinici hanno nistagmo per tutta la vita. Si accentua quando il soggetto è stanco, angry, ansioso. L'acuità visiva è in genere migliore che in OCA 1, variando da 20/30 a 20/400 ma in genere fra 20/100 e 20/200. La visione è stabile dopo l'infanzia e non ci sono ulteriori deficit visivi. L'acuità visiva è di solito migliore e raggiunge i 3/10.

Il classico fenotipo dell'OCA tirosinasi-positivo ha una espressione tipica nei soggetti afroamericani o africani, che può essere, in parte, il risultato di una singola mutazione di delezione(ex 7) comune a molte zone dell'Africa Sub-Sahariana. L'OCA brown, inizialmente descritto come un'entità separata dal classico OCA2, in realtà oggi si sa che appartiene allo spectrum dell'OCA2. E' stato descritto prima esclusivamente nelle popolazioni africane e afroamericane ma ora descritto anche in nord europei e asiatici e caratterizzato da segni oculari di albinismo e sono meno pigmentati rispetto agli altri membri della famiglia. I soggetti africani o afroamericani con "OCA bruno" hanno cute e capelli marrone chiaro e iridi il cui colore varia dal grigio al bruno rossiccio. Se il colore dei capelli è biondo o giallo, in genere la pelle è poco pigmentata, può scurirsi con l'esposizione solare ed in genere è + chiara dei familiari non affetti. L'acuità visiva va da 20/60 a 20/150. Infatti i melanociti possono sintetizzare una certa quantità di

melanina che è xlo+ feomelanina piuttosto che eumelanina.

In linkage con OCA 2 consideriamo la S.Prader Willi e S.Angelman causate dalla delezione della banda 15q11-13, la stessa regione in cui è localizzato il gene della Proteina Pche è adiacente all'area comunemente deleta nelle sindromi PW e AS. Soggetti con PWS o AS sono spesso ipopigmentati con capelli e pelle più chiari dei loro familiari ma i segni oculari di albinismo incluso il nistagmo o assenza di sviluppo della fovea sono in genere assenti. Una percentuale di PWS e AS ha anche l'albinismo OCA 2 ma in questi si è vista la presenza della mutazione del gene OCA2 nel cromosoma non deletato. Se la delezione si ha nella banda 15q11-13 di origine paterna si ha il PWS, se di origine materna la AS. La PWS è un disordine sistemico caratterizzato da obesità, ipotonia, ipogonadismo, bassa statura, dismorfismi facciali e deficit intellettivo. La AS è caratterizzato da ritardo dello sviluppo psicomotorio, assenza del linguaggio, iperattività, protrusione della lingua, microcefalia, ipotonia e atassia.

ALBINISMO OCULOCUTANEO 3 o OCA3 (albinismo oculocutaneo legato al gene TYRP1)

L'albinismo oculocutaneo rosso è stato ora classificato come OCA3 e questo tipo di OCA è solo parzialmente caratterizzato. Individui con OCA con capelli rossi e pigmento cutaneo marrone rossastro sono stati descritti in Africa e in Nuova Guinea. La sua incidenza è di 1:8500 in Africa e fino a poco tempo era conosciuto solo in soggetti di discendenza africana ma ora, molto raramente, sono state trovate mutazioni anche in Caucasiche e Asiatici (Pakistani). Il fenotipo dell'OCA3 in individui sudafricani comprende **cute** rossa o bruno-rossastra, **capelli** fulvi o rossastri, e **iridi** nocciola o blu. Non sempre sono presenti tutte le manifestazioni oculari dell'albinismo. Il fenotipo dei caucasiche e asiatici non è conosciuto.

L'OCA3 (OCA rosso) è prodotto da una mutazione nel gene TYRP1 nel cromosoma 9p23 che codifica x la TRP-1, Proteina 1 correlata alla tirosinasi, che stabilizza la tirosinasi. Sue mutazioni provocano ritardo di maturazione e precoce degradazione della tirosinasi.

ALBINISMO OCULOCUTANEO 4 o OCA 4

E' causato dalla mutazione nel gene *SLC45A2* in 5p13.3 che codifica x la MATP una proteina trasportatrice associata alla membrana dei melanosomi.

E' stato x la 1° volta identificato in un maschio di origine turca ma ora si sono trovate sue mutazioni anche in Germania, Giappone, Corea. La prevalenza è nell'ordine di 1:100.000 in molte popolazioni del mondo e studi condotti nel 2004 hanno dimostrato che è la 2° forma + comune (dopo l'OCA1) fra i giapponesi dove la sua frequenza è del 27% degli individui con OCA e del 5-8% nei pazienti albinici in Germania. Il fenotipo è simile a quello di OCA 2 dei caucasiche.

E' caratterizzato da ipopigmentazione cutanea e dei capelli con i segni caratteristici oculari di tutti i tipi di albinismo con riduzione dell'acuità visiva (in genere fra i 20/100 e i 20/200). Il colore dell'iride va da blu a brown ed il deficit visivo è stabile dopo l'infanzia e non è progressivo.

La quantità di pigmentazione va da un minimo a quasi normale. I neonati hanno in genere una certa quantità di pigmento nei **capelli** che vanno da bianco argento a biondo chiaro. Il colore può scurirsi con il tempo ma non varia significativamente dall'infanzia all'età adulta. La **pelle** è in genere bianco crema, fatto che riflette il dato che i melancociti possono sintetizzare qualche quantità di feomelanina piuttosto che l'eumelanina nero-bruna.

OCA SINDROMICO

S. di Hermanski-Pudlak caratterizzata dalla associazione di albinismo oculocutaneo tirosinasi positivo, diatesi emorragica da disfunzione piastrinica (assenza dei corpi densi piastrinici) ed accumulo lisosomiale di un materiale ceroidale nei tessuti che causa fibrosi polmonare o colite

granulomatosa. L'albinismo è dato da ipopigmentazione pelle, capelli e occhi con i segni caratteristici oculari (visibile dalla nascita il nistagmo) e riduzione dell'acuità visiva (20/50-20/400). A volte si hanno fini granuli di pigmento retinico. Il colore dell'**iride** varia da blu o verde o bruno. Il colore dei **capelli** varia da bianco a castano e può iscurirsi con l'età e quello della **pelle** da bianco ad olivastro ma in genere sono + chiari dei familiari.

In questi pazienti è comune il riscontro di una **diatesi emorragica** che nella maggior parte dei casi si manifesta con facilità alle ecchimosi, frequenti epistassi che compaiono nell'infanzia e diminuiscono dopo l'adolescenza, sanguinamento gengivale durante il lavaggio dei denti, emorragie postpartum e intestinali, mestruazioni abbondanti e prolungato sanguinamento dopo estrazioni dentarie o altri interventi. La gravità dei sanguinamenti è estremamente variabile da lieve ad emorragie che mettono a rischio la vita del paziente.

Il materiale ceroide (costituito da proteolipidi parzialmente degradati nei lisosomi), immunoistochimicamente simile a quello riscontrato nella ceroidolipofusinosi neuronale, si accumula nei lisosomi nei tessuti producendo: **malattia polmonare fibrotica restrittiva** che dà sintomi nella 3° decade e porta a morte in una decade, **malattia infiammatoria intestinale** nel 15% (coliti granulomatose) che ricorda il morbo di Crohn e si presenta in genere ai 15 anni con alta variabilità. E' grave nel 15% e a volte richiede la colectomia.

Può essere presente **cardiomiopatia** e **insufficienza renale** durante la terza quarta decade di vita, **neutropenia** e **difetti immunitari**.

HPS è molto raro in tutte le parti del mondo (1:500.000-1:1.000.000) tranne che in Porto Rico dove è la + comune forma di albinismo e la + comune malattia genetica e la sua frequenza è molto elevata (1:1800) e la frequenza dei portatori è 1:21, si calcola che 5 su 6 albi abbiano HPS e ciò è spiegabile con l'effetto fondatore. E' stato descritto alta incidenza anche in un isolato svizzero e anche in Giappone è stata descritta con una frequenza del 10% delle forme di albinismo. La sindrome di Hermansky-Pudlak è causata dalla mutazione in 8 geni diversi :HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, and BLOC1S3. Questi geni codificano x proteine che regolano la biogenesi o trasporto dei lisosomi e organelli correlati ai lisosomi che si trovano in specializzate cellule secretorie come i melanociti, le piastrine, i linfociti T, i neutrofili e le cellule epiteliali del polmone.

La diagnosi si basa sui segni clinici di albinismo oculocutaneo e dimostrazione alla microscopia elettronica dell'assenza dei corpi densi delle piastrine. Dopo stimolazione, i corpi densi delle piastrine rilasciano il loro contenuto in ADP, ATP, serotonina, calcio, fosfato per attrarre e aggregare altre piastrine. Questa costituisce la 2° risposta di aggregazione piastrinica che non può effettuarsi senza corpi densi. Normalmente per ogni piastrina ci sono da 4 a 8 corpi densi ma nessuno in soggetti con Hermansky-Pudlak.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione del Deficit della 2° risposta di aggregazione piastrinica, Tempo di emorragia prolungato con normali livelli dei fattori di coagulazione e conta piastrinica e sulla presenza di un complesso amorfo lipoproteico, giallo, autofluorescente chiamato ceroidolipofusina nel sedimento urinario e nelle cellule parenchimali.

Si può eseguire il test molecolare per mutazioni nel gene HPS1 (per i soggetti del PortoRico), HPS3 (per i soggetti del PortoRico o ebrei ashkenazi). Per gli altri tipi si può effettuare solo a fini di ricerca.

Il trattamento è quello delle emorragie e della fibrosi polmonare con O2 terapia o ev. trapianto del polmone e della colite con terapia steroidea o antinfiammatori.

Quindi, oltre ai soliti controlli x l'albinismo devono essere attuate v.pneumologiche annuali nei soggetti > 20anni e porre attenzione ai sintomi di colite.

Occorre evitare l'uso di aspirina, fumo.

Occorre inoltre usare un braccialetto x avvisare sul difetto delle piastrine in caso di incidente e mantenere la funzione polmonare prima che compaia la fibrosi attraverso un pronto trattamento

delle infezioni, immunizzazione contro l'influenza e pneumococco e moderato esercizio regolare.

S. di Chediak-Higashi caratterizzata da albinismo parziale associato ad immunodeficienza, elevata suscettibilità alle infezioni con granuli lisosomiali giganti perossidasi-positivi nei granulociti e lieve tendenza emorragica. E' presente scarsa pigmentazione della pelle e capelli dalla nascita. Nella forma classica i **capelli** sono argentei con aspetto metallico, la **pelle** è variamente ipopigmentata ed in genere i soggetti sono + chiari dei membri familiari. Utile un controllo oculistico per evidenziare la riduzione del pigmento **irideo** evidente con la transilluminazione iridea. Si può associare nistagmo e ridotto pigmento retinico. E' presente un'**immunodeficienza** con storia significativa x infezioni della pelle, periodontiti e del tratto respiratorio. I linfociti natural killer sono di N° normale ma con funzione ridotta mentre è presente neutropenia e deficit di funzione dei neutrofili. Sono presenti inclusioni giganti nei neutrofili e in misura ridotta nei linfociti, nei megacariociti e nei precursori midollari. La presenza di queste inclusioni giganti nello striscio periferico è il solo criterio diagnostico utile. E' inoltre presente un deficit dei corpi densi delle **piastrine** richiesti normalmente per la 2° fase dell'aggregazione piastrinica che si manifesta con lievi epistassi, sanguinamento gengivale e facilità alle ecchimosi.

In questi pazienti il numero dei melanosomi è ridotto mentre le loro dimensioni sono notevolmente aumentate (macromelanosomi). Circa l'85% degli affetti sviluppa un'**infiltrazione linfoproliferativa** del midollo e del sistema reticoloendoteliale x cui è necessario il trapianto midollare. Le manifestazioni cliniche sono date da febbre, linfadenopatia, epatosplenomegalia, anemia, neutropenia e a volte piastrinopenia. Sembra un linfoma ma in realtà è una linfoistiocitosi emofagocitica con infiammazione multiorgano. Costituisce una delle + comuni cause di mortalità ed è piuttosto elevata nell'infanzia mentre nell'età adulta è frequente la comparsa di tumori maligni linfocellulari.

E' presente un progressivo **deterioramento neurologico** espressione delle inclusioni citoplasmatiche nei neuroni.

I segni neurologici nei giovani adulti si possono sviluppare anche in quelli che hanno subito con successo il trapianto. I segni neurologici sono dati da deficit intellettivo, atassia, tremore, assenza di riflessi e neuropatie sensitivo-motorie.

Il gene responsabile è LYST che codifica x una proteina regolatrice del movimento di lisosomi e melanosomi e la ricerca di sue mutazioni è positiva nel 70% dei pazienti. La regolazione alterata della formazione dei lisosomi determina la formazione di inclusioni granulari giganti nei leucociti, melanosomi, cell. dell'epitelio tubulare renale, neuroni e difetto di corpi densi nelle piastrine. Il gene è localizzato in 1q42.1-q42.2. Esiste una certa correlazione Genotipo-Fenotipo in quanto mutazioni con perdita di funzione sono associate a forme gravi, ad inizio precoce mentre quelle missense a forme lievi e ad inizio tardivo.

Il modo di differenziarla da HPS è quello di trovare i granuli giganti intracellulari nei neutrofili.

La sua incidenza è estremamente rara.

L'unico trattamento è il trapianto, meglio se è eseguito prima della fase di accelerazione con il 62% di remissione.

Trasfusione di piastrine x seri traumi o emorragie copiose.

Occhiali da sole e filtri solari.

Riabilitazione precoce x i segni neurologici.

La prevenzione si attua attraverso l'uso aggressivo di antibiotici e antivirali per le malattie batteriche e virali e le vaccinazioni. Occorre effettuare un controllo Oculistico precoce e un annuale ecoaddome x l'epatosplenomegalia, un' annuale conta leucocitaria x le citopenie, monitoraggio della funzionalità epatica.

Agenti da evitare: farmaci antinfiammatori non steroidei (aspirina, ibuprofene..) che possono aumentare la tendenza emorragica

S.Griscelli

La sindrome di Griscelli, una rara malattia autosomica recessiva, è caratterizzata da ipopigmentazione della cute e dei capelli che hanno il tipico colore grigio argentato, **anomalie neurologiche ed immunologiche, epatosplenomegalia e ricorrenti infezioni**. Sono presenti ampi aggregati di pigmento nei fusti dei capelli e accumulo di melanosomi maturi nei melanociti. E' causata da mutazioni nel gene che codifica per la miosina-5a (MYO-VA), oppure in quello che codifica per RAB27A coinvolti nel trasporto vescicolare. I pazienti con mutazioni in RAB27A associano all'albinismo parziale un difetto dei linfociti citotossici e una sindrome da attivazione incontrollata dei macrofagi e dei linfociti T, nota anche come **sindrome emofagocitica**, che caratterizza la fase di accelerazione della malattia spesso fatale, che può essere trattata solo con il trapianto di midollo osseo.

Al contrario, pazienti con difetti della miosina-5a associano all'ipopigmentazione un **deterioramento neurologico** primitivo, precoce e grave con convulsioni, emiparesi, ipotonia, ritardo sviluppo psicomotorio e progressiva degenerazione neurologica con segni cerebellari e spasticità, senza anomalie immunologiche. I geni RAB27A e miosina-5a mappano sulla stessa regione cromosomica in 15q21, e codificano per effettori chiave del trasporto vescicolare intracellulare con disfunzione dei lisosomi secretori.

ALBINISMO OCULARE (OA)

E' caratterizzato da alterazioni del sistema oculare senza alterazioni del colore della pelle e capelli. La prevalenza di OA è di 1:50.000-60.000. Noto anche come OA tipo Nettleship-Falls, presenta un'ereditarietà recessiva legata all'X. L'Albinismo Oculare è una malattia che colpisce le cellule pigmentate ed in particolare i melanosomi, gli organelli intracellulari specializzati nella sintesi, deposito e trasporto della melanina. Causato dalla mutazione nel gene *GPR143(OAI)* che codifica una proteina (la G-proteina accoppiata al recettore 143), glicoproteina di membrana specifica delle cellule pigmentate, che fa parte della famiglia delle G-proteine accoppiate ai recettori (GPCR). Contrariamente agli altri GPCR descritti, questa non è localizzato nella membrana plasmatica ma è negli organelli intracellulari (lisosomi e melanosomi) e regola la biogenesi dei melanosomi, la maturazione e/o il loro trasporto attraverso segnali di trasduzione dal lume dell'organello al citosol. In questo albinismo, il pigmento cutaneo appare normale, ma i melanociti cutanei ed oculari contengono melanosomi giganti (macromelanosomi), dati dalla distensione dell'organello x accumulo di proteine, indicativi della presenza di un difetto nella biogenesi dei melanosomi. Il gene è localizzato in X p22.3-22.2.

In questa forma l'albinismo è limitato alla sola presenza dei segni di albinismo oculare nei maschi affetti. L'attività tirosinasi del bulbo capillifero è positiva.

I maschi affetti di razza caucasica mostrano un colore delle **iridi** che può variare dal blu al marrone con una variabile trasparenza alla transilluminazione del globo oculare, e presentano tutte le alterazioni oculari tipiche dell'albinismo. Nei maschi afroamericani, l'iride è di solito marrone e non è trasparente..

Sono comuni i difetti di refrazione, ridotta o assente funzione binoculare, fotofobia e strabismo.

Non è progressivo e l'acuità visiva resta stabile x tutta la vita. Ridotta acuità visiva fra 20/40 (6/12) e 20/200 (6/60).

Generalmente non c'è interessamento sistemico e l'universale difetto della biogenesi dei melanosomi sembra non interessare la pigmentazione dei capelli e pelle. In genere nelle famiglie con pigmentazione elevata, i maschi affetti tendono ad essere più chiari dei fratelli. In qualche maschio può essere presente qualche chiazza ipopigmentata irregolare sulle braccia o gambe.

Si manifesta in maniera completa solo nei maschi emizigoti. Nelle femmine portatrici eterozigoti può essere presente un'anomala pigmentazione della retina o dell'iride dovute a mosaicismo per inattivazione dell'X. Le portatrici sono considerate dei mosaici rispetto al gene GPR143 x l'inattivazione random del cr.X che porta a gradi variabili di ipopigmentazione oculare.

Molte mostrano una translucenza iridea + evidente in periferia ed anche il fundus mostra un pattern

di depigmentazione irregolare e grossolano, facilmente riconoscibile. Questi segni sono presenti nell'80-90% delle portatrici ma la loro assenza non esclude la diagnosi di eterozigoti.

A volte anche le portatrici possono essere affette quanto i maschi x via di un'inattivazione sbilanciata, un'omozigotità x la mutazione o in una monosomia dell'X.

I melanociti cutanei ed oculari contengono melanosomi giganti. La biopsia cutanea mostra melanosomi giganti (macromelanosomi) nei cheratinociti e nei melanociti, anche nelle portatrici ma con l'avvento del test molecolare questo esame è raramente indicato.

Il test molecolare del gene GPR143 è usato x conferma diagnostica, per diagnosi di portatrice e x la diagnosi prenatale.

Permette la diagnosi in + del 90% dei maschi affetti e quando rilevato nell'affetto può essere impiegato x la diagnosi delle femmine a rischio di essere portatrici nella famiglia.

La presenza di una delezione interstiziale del cromosoma X che coinvolge i geni della regione Xp23, può realizzare una S.da geni contigui dove l'OA può essere associato ad Ittiosi X-linked, S.Kallmann e Sordità neurosensoriale ad esordio tardivo.

Sono state riportate almeno 2 forme di questa patologia.(OA1, AROA (albinismo oculare AR).

L'Albinismo Oculare A.R (AROA) in realtà non costituisce un'entità separata in quanto i casi riportati (maschi e femmine) in realtà avevano mutazioni nel gene della tirosinasi (14%) e quindi essere OCA1B o nel gene P (36%) e quindi essere OCA2.

Diagnosi dell'albinismo

La diagnosi di albinismo si basa sui caratteristici segni oculari + o – associati ad ipopigmentazione della pelle e capelli nei diversi tipi di OCA e OA.

La diagnosi si fa attraverso i segni oculari che sono presenti, con grado diverso, in tutti i pazienti con albinismo e non può essere fatta diagnosi senza queste caratteristiche tipiche:

- ◆ Completa V.Oculistica inclusa la lampada a fessura e es.fundus alla ricerca dei segni tipici.
- ◆ Es.clinico che ricerca depigmentazione dei capelli e pelle

Quando si sospetta l'albinismo occorre seguire un percorso x stabilire di che tipo si tratti:

- controllare il fenotipo. Se il paziente (neonato o adulto) ha un'assenza completa di melanina nella pelle e capelli, la probabile diagnosi è OCA1A. Il solo tipo di albinismo che è associato a capelli e pelle bianca è l'OCA1. Se c'è un minimo quantitativo di melanina la diagnosi sarà o OCA1B o OCA2 o OCA3.

- Considerata la possibile sovrapposizione dei segni clinici nelle varie forme di albinismo, la diagnosi molecolare è necessaria x stabilire il difetto genico e quindi il sottotipo di albinismo.

L'analisi molecolare è il più accurato metodo di diagnosi, e dovrebbe essere presa in considerazione se sono in questione la diagnosi corretta o la presa in carico di una famiglia. Al fine di distinguere fra OCA1B, OCA2 o OCA3 si procederà con il sequenziamento dei geni per la Tirosinasi, P Proteina e TRP-1. Il test molecolare sul gene TYR della tirosinasi è raramente usato x la diagnosi ma + comunemente in corso di consulenza genetica x l'identificazione dei portatori e x la D.P.Lo studio molecolare del gene rileva mutazioni nel gene nell'85% dei casi.

- Se il paziente ha solo i segni oculari con pigmentazione dei capelli e pelle e positivo test del bulbo pilifero, avrà un OA1.

- se si sospetta OA1 si può eseguire la biopsia cutanea per valutare la presenza di macromelanosomi. Può essere necessario effettuare la V.Oculistica alle femmine della famiglia che dovrebbero essere portatrici e mostrare un fundus mud-splattered.

- Si fa diagnosi di OA1 quando un maschio presenta le tipiche manifestazioni di questa malattia, e la storia familiare e materna sono coerenti con questa diagnosi. Se non c'è storia familiare e l'esame oculare della madre è normale, per fare diagnosi è necessario dimostrare la presenza dei macromelanosomi al microscopio elettronico nella cute o nei bulbi piliferi dei maschi affetti.

L'ereditarietà X-linked è documentabile dalla storia familiare o dalla presenza nelle portatrici di pigmentazione irregolare retinica e parziale transilluminazione iridea.

Il test molecolare del gene GPR143 rivela mutazioni in + del 90% dei maschi affetti.

X stabilire la diagnosi di un caso isolato occorre esaminare l'iride ed il fundus della madre per sapere se è portatrice. Se non lo è eseguire il test molecolare x il gene GPR143 e se non si identificano mutazioni si può eseguire la biopsia cutanea alla ricerca dei macromelanosomi

- Occorre sospettare la Sindrome di Chediack Higashi se il paziente ha i capelli argentati e neutrofilii con grandi inclusioni. Mentre si deve pensare all'Hermanski Pudlack se è presente una minima o moderata ipopigmentazione con anomalie della coagulazione

- L'albinismo non causa ritardo dello sviluppo o ritardo mentale e quindi se sono presenti occorre pensare ad altra diagnosi.

GESTIONE E TRATTAMENTO dell'ALBINISMO

Essendo una malattia genetica, i trattamenti x l'albinismo sono limitati.

I pazienti affetti da Albinismo devono attuare una serie di provvedimenti atti a difendere la **cute** dalle radiazioni ultraviolette. Esistono per questo sistemi fisici (magliette a maniche lunghe, pantaloni lunghi e cappelli con tesa larga che sono spesso sottoutilizzati) e chimici (creme con filtro solare > 30) ed evitare di esporsi al sole nelle ore più calde della giornata. Le creme con filtro solare sono molto efficaci nella protezione della cute e dovrebbero essere utilizzati ogni volta possibile. Il fattore di protezione solare (SPF), per una buona protezione, dovrebbe essere maggiore di 30. E' da ricordare che la sabbia riflette i raggi UV ed è possibile ustionarsi anche stando seduti in spiaggia all'ombra e che gli UV raggiungono la massima intensità durante il solstizio d'estate, e, nel corso della giornata, tra le 10 e le 14: occorre quindi usare la protezione o evitare il sole in questi periodi. Anche 5 o 10 minuti di esposizione solare possono essere veramente significativi per questi soggetti così sensibili. In genere negli USA, con l'uso di filtri e di abbigliamento adatto che copra la maggior parte di zone esposte al sole, il rischio di tumore è basso ma è elevato in parti del mondo come l'Africa sub-sahariana x l'alta esposizione al sole, le differenze culturali nell'abbigliamento e l'assenza di filtri solari.

La v.dermatologica va ripetuta annualmente x monitorizzare eventuali lesioni precancerose o lesioni cancerose. Anche gli adulti dovrebbero continuare ad eseguire valutazioni annuali dermatologiche per tutta la vita.

Le cure **oftalmologiche** riguardano la correzione della miopia e dell'astigmatismo per ottenere il massimo dell'acuità visiva. Lo strabismo non richiede di solito l'intervento chirurgico ma a volte può essere effettuato per un problema estetico se è molto accentuato o fisso. Utili gli occhiali scuri anche se molti possono trovarli scomodi xchè il colore scuro delle lenti può ridurre la visione già minima. La cosa migliore è indossare un berretto con visiera tipo baseball.

La valutazione oftalmologia andrebbe ripetuta annualmente a partire dai primi anni di vita ed anche nell'età adulta.

I bambini con albinismo dovrebbero essere inseriti in **classi** normali, con un insegnante e una struttura che presti particolare attenzione alle loro specifiche esigenze per la visione. Raramente è necessario imparare il Braille. Gli insegnanti dovrebbero essere istruiti ad utilizzare materiale scritto ad alto contrasto. Per molti libri di testo sono disponibili copie stampate a caratteri grandi. A scuola far sedere il bambino nei banchi in I fila.

Altre complicanze sono a livello **emotivo** in quanto la reazione verso i soggetti con albinismo può essere negativa in quanto spesso i bambini albini devono rispondere a domande inopportune sul loro aspetto, di solito sembrano diversi rispetto ai membri della famiglia o del gruppo sociale e come tali vengono trattati. Tutti questi fattori possono contribuire ad un isolamento sociale e stress. Occorre

incoraggiare il bambino a parlare delle sue esperienze o emozioni davanti alle discriminazioni cui purtroppo è sottoposto e dare pratiche risposte alle sue domande. Trovare gruppi di supporto come le associazioni che possano aiutare le famiglie o ricorrere a psicoterapeuti per aiutare il bambino a sviluppare una corretta comunicazione con la sua realtà.

CONSULENZA GENETICA E DIAGNOSI PRENATALE

L'albinismo oculocutaneo è AR. La forma tirosinasi negativa con totale assenza di melanina è differente da quella tirosinasi positiva in cui la pigmentazione dei capelli e iride aumenta gradualmente e casi lievi possono essere facilmente disconosciuti. Le 2 forme non sono alleliche e unioni fra albinosi di diverso tipo generano figli sempre normali. Questo è il tipico esempio di complementazione genetica classica, dove i genitori sono ognuno omozigote per una mutazione ad un distinto locus e i loro figli pigmentati sono eterozigoti ad entrambi i loci.

L'OCA e le S.di Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi e Griscelli sono ereditati con modalità autosomica recessiva e i genitori, portatori obbligati, sono asintomatici. Il rischio di ricorrenza x una coppia con un figlio albino è del 25% di avere un figlio affetto, del 50% di avere un figlio portatore e del 25% di avere un figlio sano. Il 67% (2/3) dei figli sani ha il rischio di essere portatore.

I fratelli dei genitori del probando hanno un rischio del 50% di essere portatori.

I figli di un affetto sono portatori obbligati.

A volte si nota che nella stessa famiglia si presenta in 2 generazioni, dato che prende il nome di pseudo dominanza ed è dato dal fatto che un affetto ha avuto un figlio con un portatore. Questo si è visto spesso in africa dove l'OCA2 è frequente.

L'OA è ereditato con modalità Recessiva X-Linked e quando è presente 1 caso nella famiglia occorre valutare se la madre è portatrice in quanto potrebbe trattarsi di una nuova mutazione. Con l'es.del fundus ed il test molecolare si stabilisce se è portatrice. In questo caso la madre trasmetterà la propria mutazione nel 50% dei casi ad ogni gravidanza ed i maschi che la erediteranno saranno affetti mentre le femmine saranno portatrici. Se la madre non è portatrice il rischio di ricorrenza è basso ma superiore a quello della popolazione generale per la possibile presenza di un mosaicismi germinale che per l'OA è molto raro.

Il maschio affetto trasmetterà la mutazione a tutte le figlie che saranno portatrici e a nessun figlio maschio.

Si possono eseguire i test x lo stato di portatore nei membri di famiglie a rischio quando è stata identificata la mutazione nel probando e la D.P. è possibile quando si è identificata la mutazione nell'affetto.

E' possibile la DP con test molecolare con lo studio del DNA da villi coriali (10-12 W) o da amniociti (15-18 W).

E' comunque discutibile il ricorso alla D.P. in quanto è una patologia che non comporta ritardo mentale.