



Secondo Convegno Nazionale

**L'ALBINISMO:
UNA DIVERSITA' VIVIBILE**

**Conoscere aiuta a comprendere
Condividere aiuta a crescere**

Roma - 9 luglio 2011



Tarall





Il fenotipo Albino nelle Sindromi: dal gene alla clinica

Patrosso MC, Mauri L, Barone L, Penco S, Manfredini E, Redaelli R, Caimi MT, Del Longo A, Mazza M, Marocchi A, Gesu G, Piozzi E.



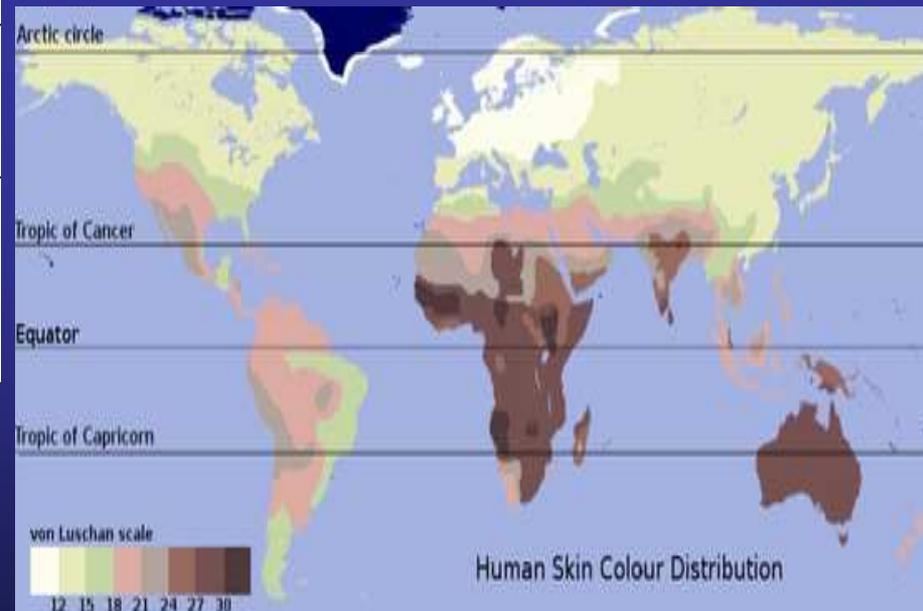
A.O. Niguarda Ca'Granda
S.S. Laboratorio Genetica Medica –
S.C. Laboratorio Biochimica Clinica e Patologia Clinica
S.C. Oculistica Pediatrica -



	AFRICAN	ORIENTAL	CAUCASIAN
Type of Melanin Mixture	Pheomelanine  Eumelanine	Pheomelanine  Eumelanine	Pheomelanine  Eumelanine
Proportion of Free Melanin Grains in the Epidermis	Complexed  Free	Complexed  Free	Complexed  Free
Melanine Morphology	Grain 		
Melanine Grain Size (nm)	1 x 0.5	0.6 x 0.3	0.5 x 0.3

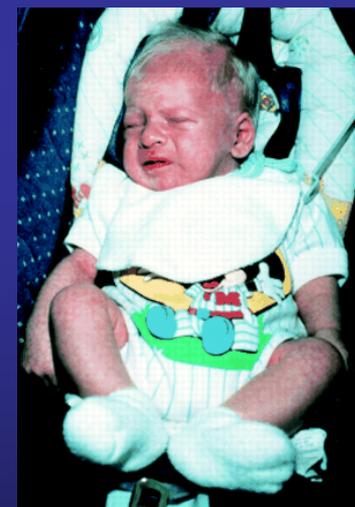
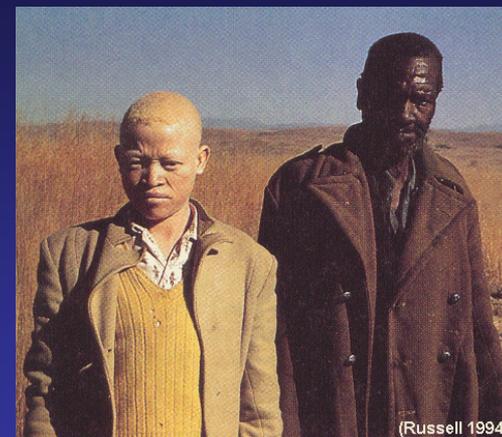
Table 1.

DISTRIBUZIONE DELLE DIVERSE PIGMENTAZIONI NEL NOSTRO PIANETA





ETEROGENEITA' FENOTIPICA



ETEROGENEITA' GENETICA



Alterazioni nella produzione della pigmentazione con manifestazioni patologiche

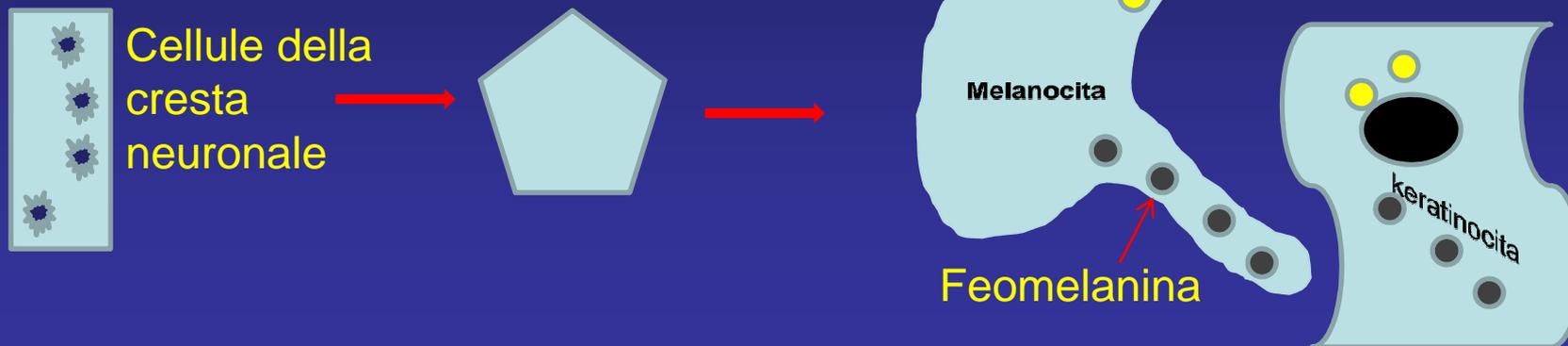
- 1. Alterazione del processo biochimico di produzione della melanina. Albinismo oculocutaneo (OCA1, OCA2, OCA3 e OCA4) e Albinismo Oculare (OA)**
- 2. Alterazioni nella biogenesi di organelli intracellulari di cellule diverse in tessuti anche diversi, inclusi i melanociti. Sindrome di Hermansky-Pudlak (HPS) e di Chediak-Higashi (CHS)**
- 3. Alterazione nelle proteine deputate al trasporto dei melanosomi. Sindrome di Griscelli (GS)**
- 4. Alterazioni nel ciclo di differenziazione dei melanociti. Sindrome di Waardenburg o di Waardenburg-Hirschprung**



Tubo neuronale

Melanoblasto

Melanosomi



Sviluppo dei melanoblasti	Migrazione dei melanoblasti	Sintesi della melanina	Formazione dei melanosomi	Trasferimento granuli nei keratinociti
PAX3 SOX10 MITF KIT EDN3 EDNRB	EDN3 EDNRB HGF FDF	TYR TYRP-1 P protein MATP	HPS1-8 CHS1/LYST	MYO5A RAB27A MLPH



Epidemiologia delle diverse forme di Albinismo

Albinismo Oculocutaneo (OCA) varia da 1/10.000 a 1/40.000

Albinismo Oculare (OA) ha una prevalenza di 1/50.000

Waardenburg Syndrome: ha una prevalenza di 1/10.000-1/20.000

Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) : rara forma di albinismo, 1:500,000 - 1:1,000,000 endemica in Puerto Rico. (1:1800).

Chediak-Higashi Syndrome: forma di albinismo molto rara (descritti circa 200 casi)

Griscelli Syndrome: forma estremamente rara (60 casi descritti)

SINDROME di WAARDENBURG (WS)

- ☆ **Sindrome ereditaria autosomica dominante (in pochi casi AR)**
- ☆ **I melanociti, durante l'embriogenesi, non raggiungono tutte le aree da pigmentare**
- ☆ **Caratterizzata da:**
 - ✓ **Dispersioni pigmentarie (pelle, capelli, iridi)**
 - ✓ **Anomalie dell'udito**
 - ✓ **Eterocromia delle iridi**
 - ✓ **Strabismo**
 - ✓ **Cadiopatia congenita**



Waardenburg syndrome tipo I

Dystopia Canthorum



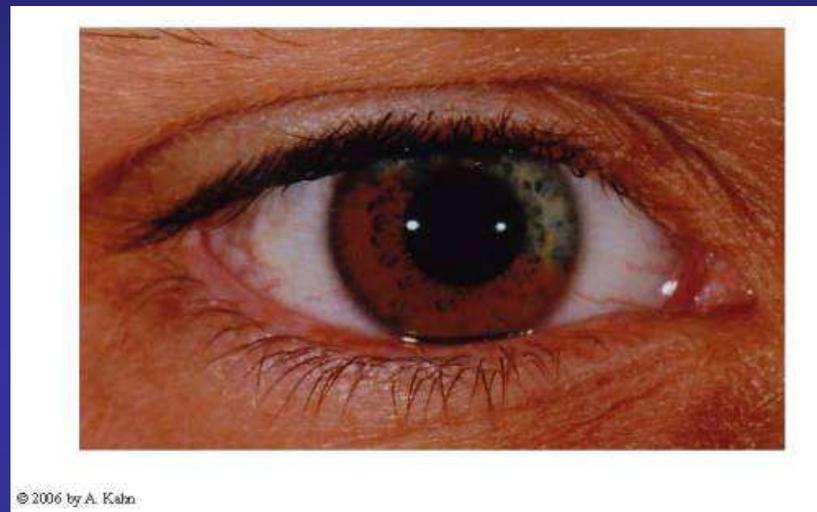
© 2006 by A. Kahn

Occhi blu



Gene PAX3

Eterocromia dell'iride



© 2006 by A. Kahn

Zone depigmentate



Waardenburg syndrome tipo II

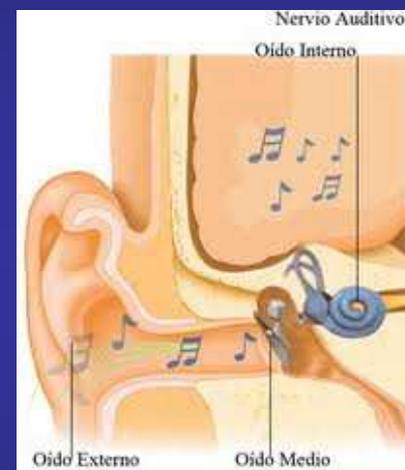
*Iridi diversamente colorati
e albinismo oculare*



Zone depigmentate



Sordità (50% dei casi)



***Geni SOX10,
MITF and SNAI2***

Waardenburg syndrome tipo III

(Klein-Waardenburg)

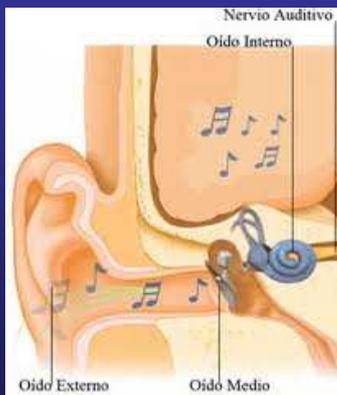
Zone depigmentate anomalie craniofacciali

Sindattilia arti



Source: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ.
Ritpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Edition. <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

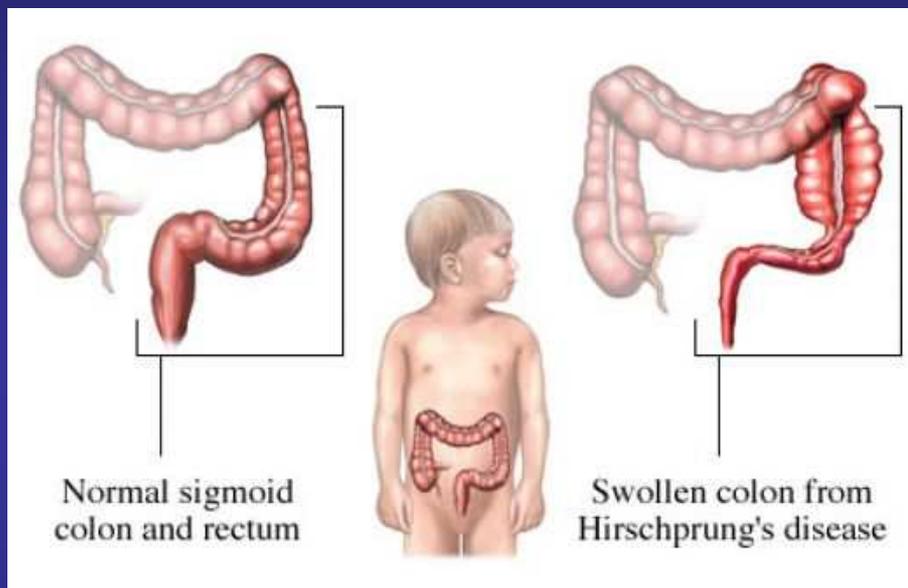
sordità



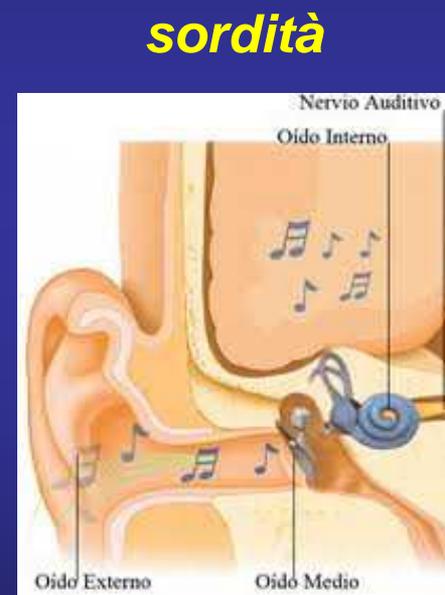
**Gene PAX3
AD**



Waardenburg syndrome tipo IV



**Ostruzione intestinale
(tipo Hirschprung)**



Geni *SOX10* (AD), *EDN3* e *EDNRB* (AR)



☆ Nella WS sono coinvolti 6 geni differenti:

- ✓ EDN3 → 20q13.2-q13.3
- ✓ PAX3 → 2q35
- ✓ MITF → 3p14.1-p12.3
- ✓ EDNRB → 13q22
- ✓ SNAI2 → 8q11
- ✓ SOX10 → 22q13

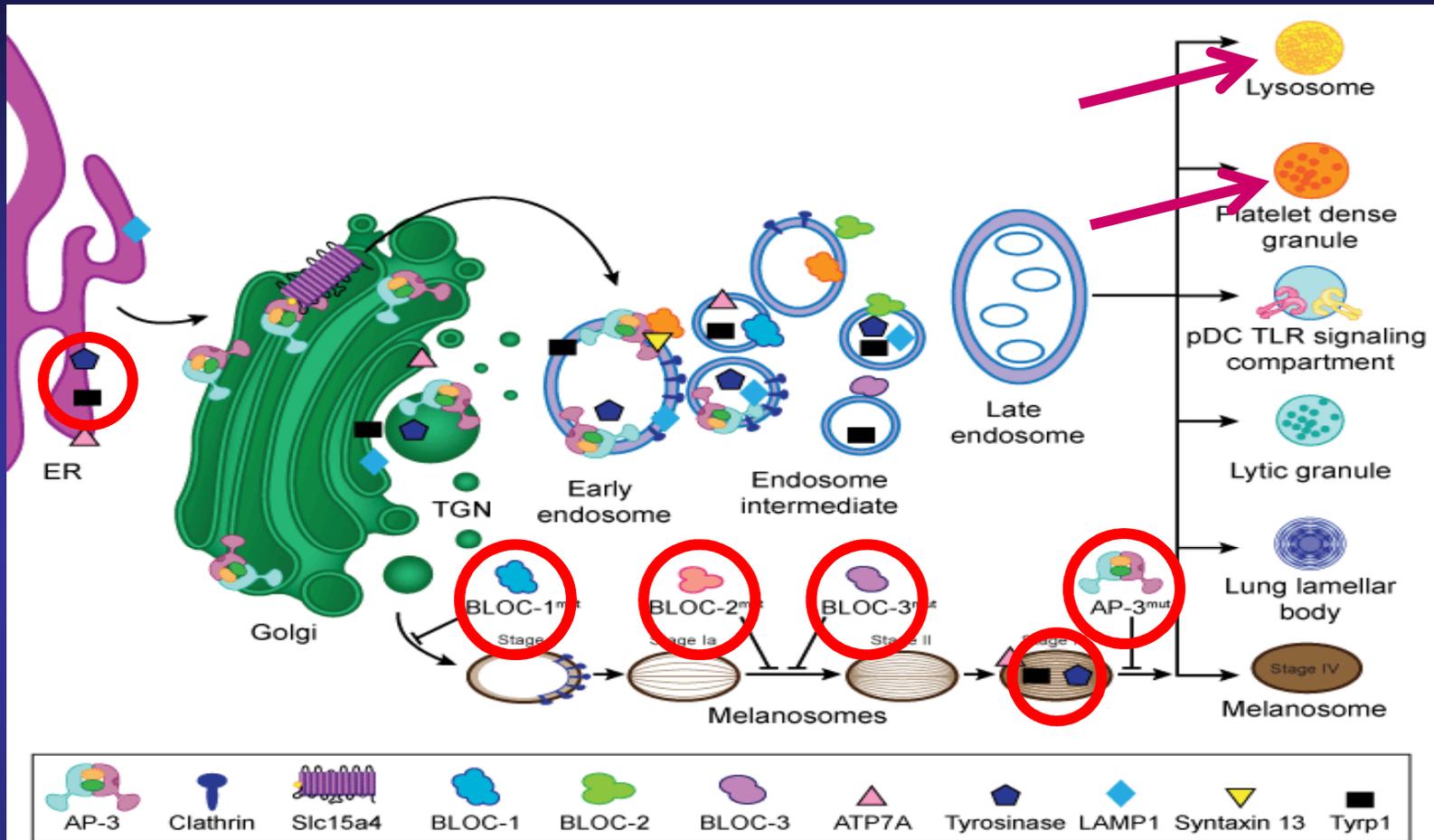
☆ Alcune caratteristiche legate ai disordini pigmentari della WS sono comuni al Piebaldismo (Disordine caratterizzato dalla presenza di varie chiazze acromiche della cute, dei capelli e talvolta da eterocromia dell'iride. È una malattia a comparsa precoce e a carattere ereditario dominante derivante da difetti del gene KIT)



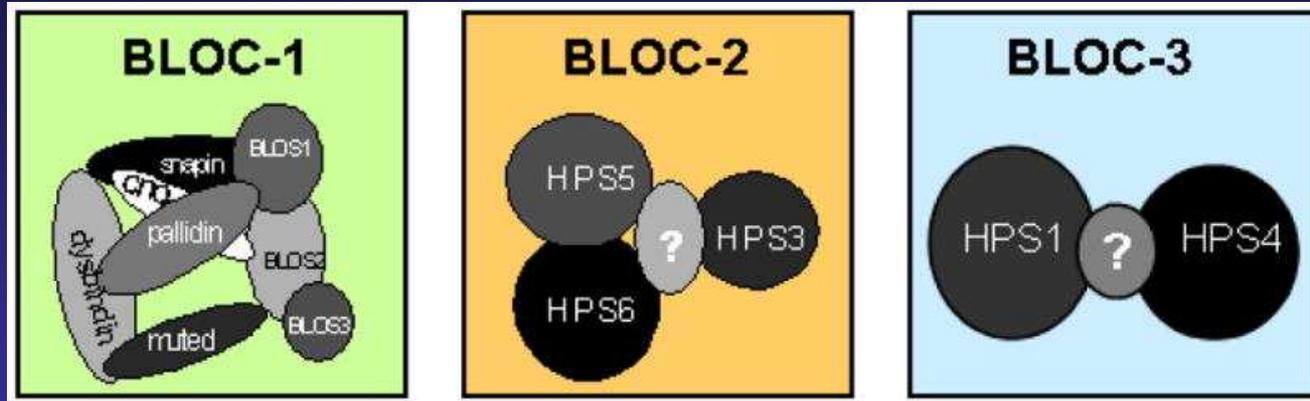
SINDROME di HERMANSKY-PUDLAK (HPS)

- ☆ **Alterazione nella formazione di tre organelli:**
 - ✓ **Melanosomi (ipopigmentazione);**
 - ✓ **Corpi densi piastrinici (emorragie e lividi);**
 - ✓ **Lisosomi.**

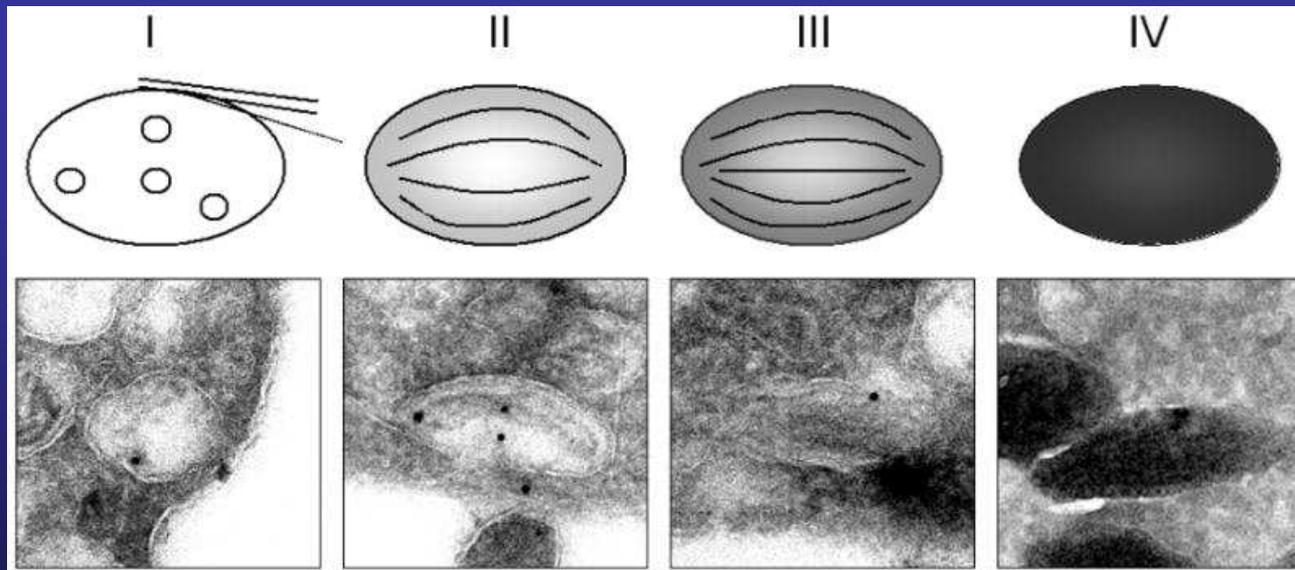
- ☆ **Effetti clinici:**
 - ✓ **Albinismo;**
 - ✓ **Fibrosi interstiziale polmonare;**
 - ✓ **Malattie infiammatorie dell'intestino;**
 - ✓ **Insufficienza renale;**
 - ✓ **Cardiomiopatia.**



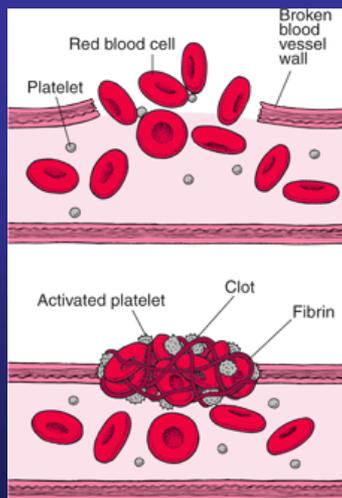
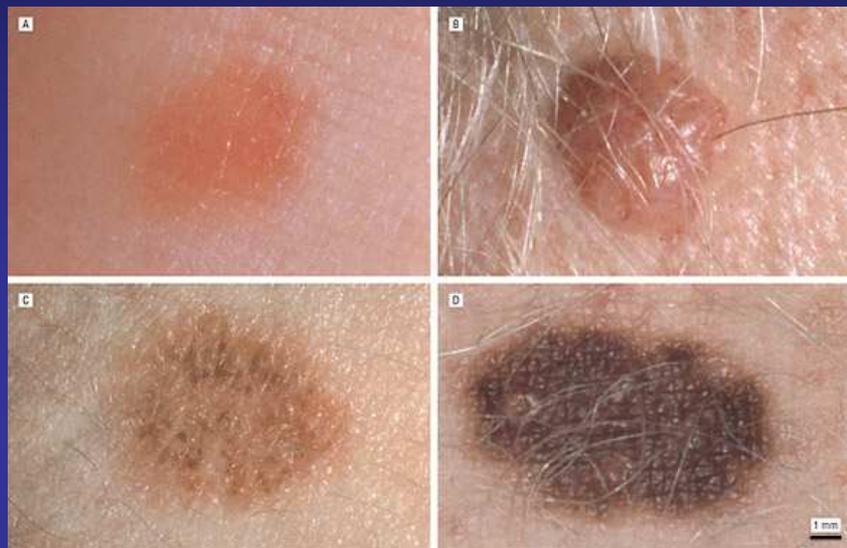
<http://mutagenetix.utsouthwestern.edu>



Caratterizzazione morfologica dei 4 stadi della biogenesi dei melanosomi



SINDROME di HERMANSKY-PUDLAK (HPS)



Diatesi emorragica)



SINDROME di HERMANSKY- PUDLAK (HPS)

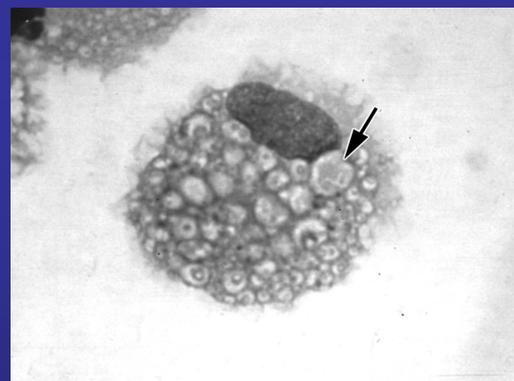
Fibrosi polmonare



Infiltrati interstiziali



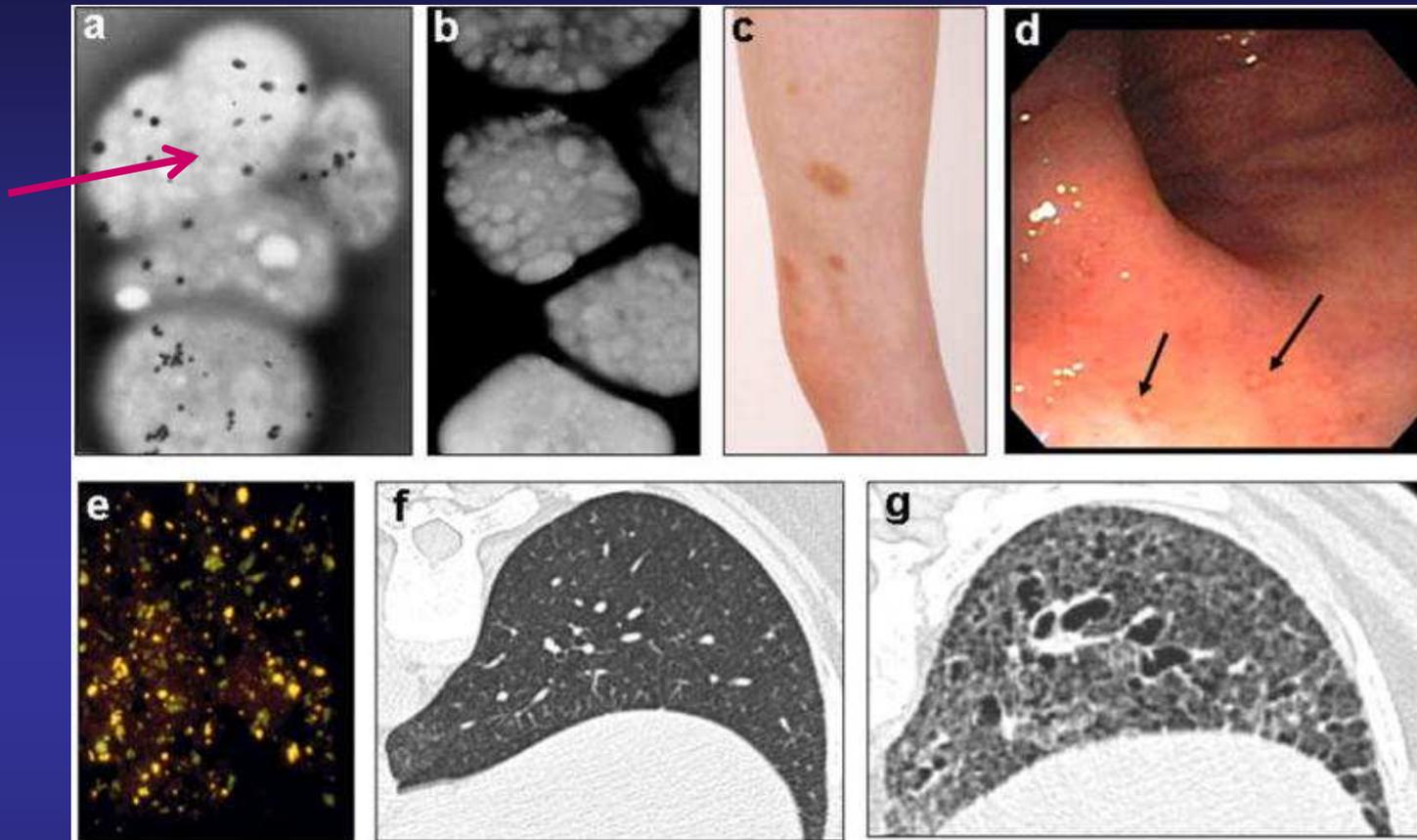
Controllo sano



Paziente affetto

Macrofagi alveolari da lavaggio polmonare

Avila, N. A. et al. Am. J. Roentgenol. 2002;179:887-892



(a) Piastrine normali, delta granuli (b) HPS piastrine, prive di delta granuli. (c) Petecchie Spontanee . (d) HPS ulcerazioni della mucosa intestinale (e) depositi di organelli lisosomiali nelle cellule renali di un paziente HPS-1. (f) polmone normale (g) polmone HPS-1 con fibrosi e perdita di alveoli

(a) e (b) concesse da Dr. James G. White, University of Minnesota; (f) and (g) da Dr. Thomas Markello, NHGRI].



☆ Sono stati individuati 8 geni differenti che causano la HPS:

- ✓ HPS1 → Cromosoma 10q23.1-q23.3
- ✓ ADTB3A → Cromosoma 5q14.1
- ✓ HPS3 → Cromosoma 3q24
- ✓ HPS4 → Cromosoma 22cen-q12.3
- ✓ HPS5 → Cromosoma 11p14
- ✓ HPS6 → Cromosoma 10q24.32
- ✓ DTNBP1 → Cromosoma 6p22.3
- ✓ BLOC1S3 → Cromosoma 19q13.32

SINDROME di CHEDIAK-HIGASHI (CHS)

- ☆ **Sindrome ereditaria autosomica recessiva molto rara con anomalie nei linfociti che diminuiscono la resistenza all'infezione.**
- ☆ **Caratterizzata da:**
 - ✓ **Albinismo Oculocutaneo**
 - ✓ **Severa immunodeficienza**
 - ✓ **Aumentata suscettibilità alle infezioni**
- ✓ **Presenza di grossi corpi inclusi citoplasmatici**
- ☆ **Causata da mutazioni nel gene CHS1 (1q42.1-q42.2)**



☆ Mutazioni nel gene CHS1 causano:

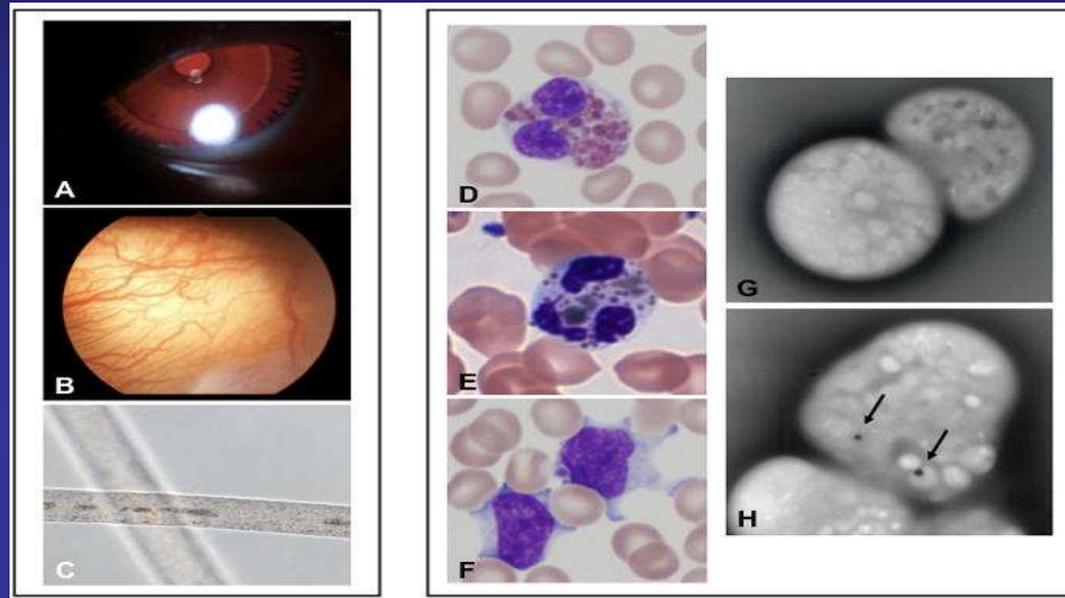
- ✓ Difetti nel trasporto vescicolare verso e da i lisosomi
- ✓ Cellule ematiche anormali (sanguinamenti e lividi)
- ✓ Infiltrazione di queste cellule anormali in altri organi (polmoni, cervello, reni e fegato)
- ✓ Presenza di melanosomi giganti con diluizione della pigmentazione



➔ Pazienti con CHS presentano i capelli di un colore grigio metallico

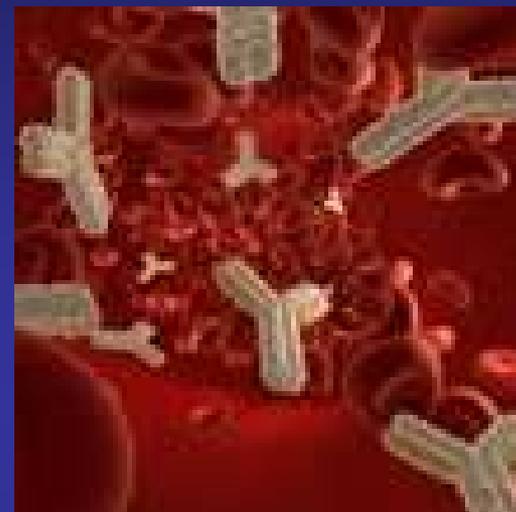
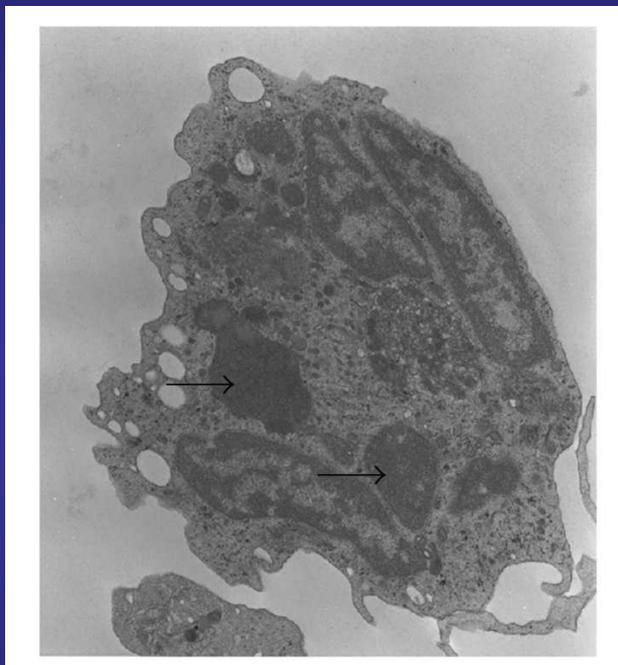


SINDROME di CHEDIAK-HIGASHI (CHS)



- A. Transilluminazione dell'iride**
- B. Ipopigmentazione della retina**
- C. Distribuzione di accumuli di melanina nei capelli**
- D-F. granuli giganti nel sistema circolatorio**
- G. Assenza di corpi densi nelle piastrine**
- H. Scarsa presenza di corpi densi**

SINDROME di CHEDIAK-HIGASHI (CHS)



Deficit anticorpale con elevato rischio di infezioni

Microscopia elettronica di granulociti neutrofili con inclusioni citoplasmatiche di grandi dimensioni

Griscelli syndrome (GS)

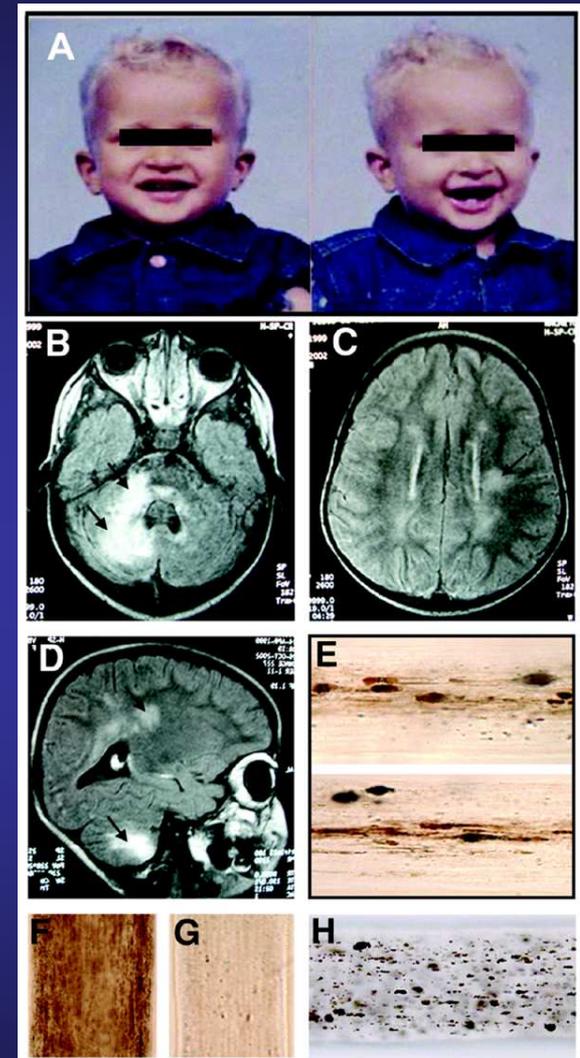
- ✓ Ipopigmentazione della pelle dei capelli e raramente oculare
- ✓ Epatosplenomegalia
- ✓ Linfadenopatia con Ipogammaglobulinemia
- ✓ Segni neurologici
- ✓ Attivazione incontrollata dei linfociti e macrofagi con linfoistiocitosi nel CNS.



Source: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ:
Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Griscelli syndrome

- A.** fratellini gemelli con depigmentazione solo dei capelli
- B.** *B-D*, MRI dell'encefalo con ipersegnale nell'emisfero cerebellare destro
- E-H**, microscopia dei capelli del paziente (E) controllo normale capello castano (G) e biondo (H)



[T Sathish Kumar Indian J of dermatology 2006 ; 51: 269-271](#)

Griscelli syndrome



Fig 2. Pigmentary dilution of hair and skin. Red reflex of the eyes.

elettroencefalogramma

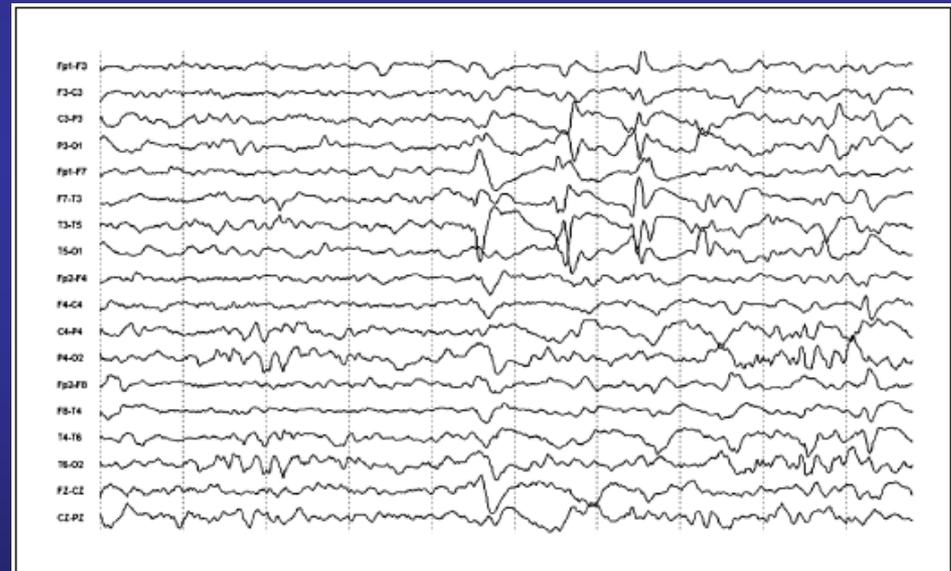


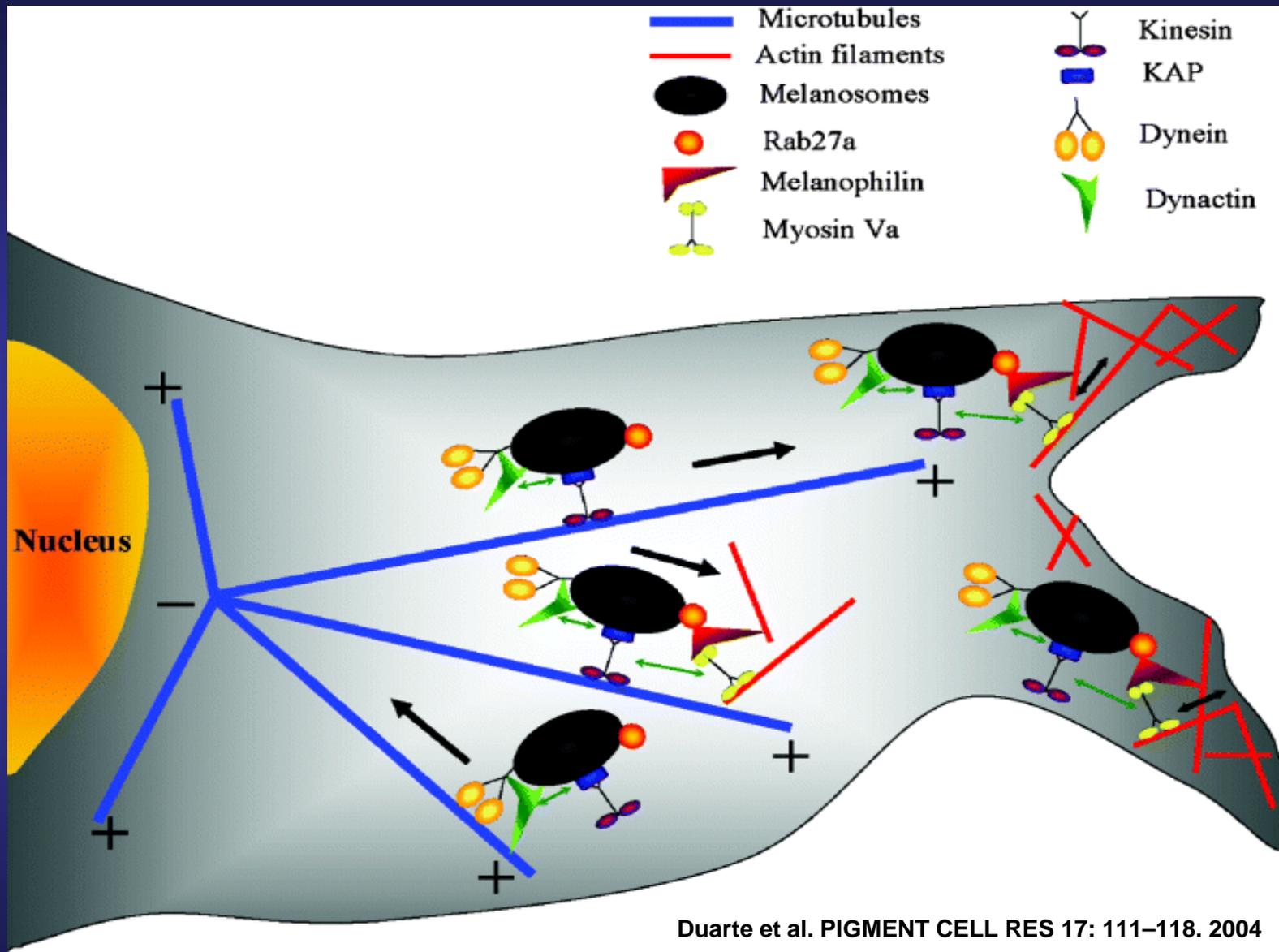
Fig 1. EEG with disorganized background activity and sharp wave discharges in left posterior temporal and parietal regions.



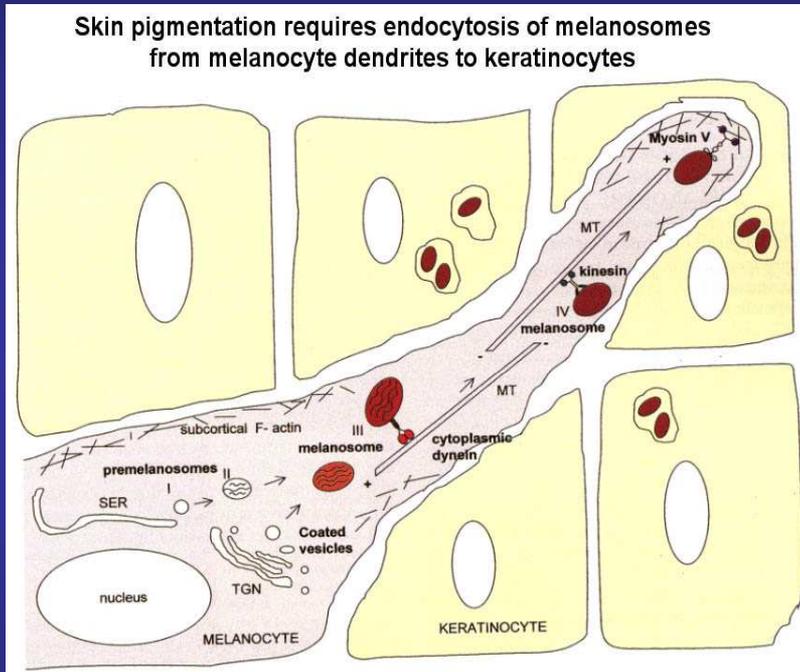
Griscelli syndrome

Genodermatosis (MIM#)	Inheritance, Gene	Dermatological characteristics	Associated findings
GS1 (214450)	AR <i>MY5A</i>	Pigmentary dilution of skin, hair	Ocular albinism, neurological manifestations (developmental delay, mental retardation)
GS2 (607624)	AR <i>RAB27A</i>	Pigmentary dilution of skin, hair	Immune defects, haemophagocytic syndrome
GS3 (609227)	AR <i>MLPH</i>	Only pigmentary dilution of skin, hair	

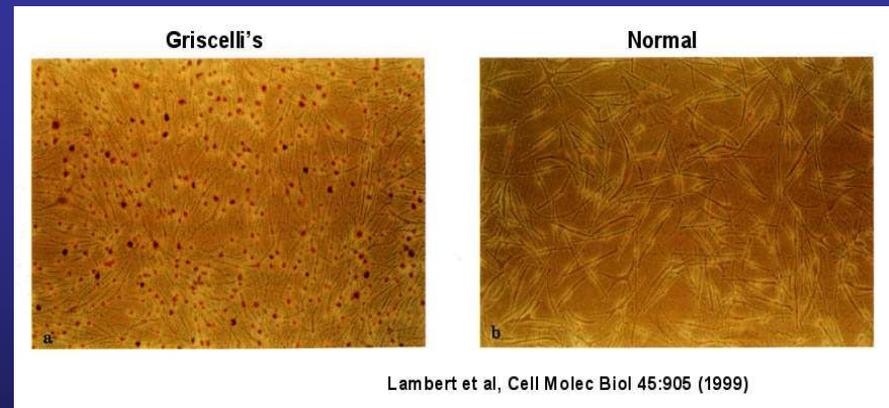
GS, Griscelli syndrome; AR, autosomal recessive.



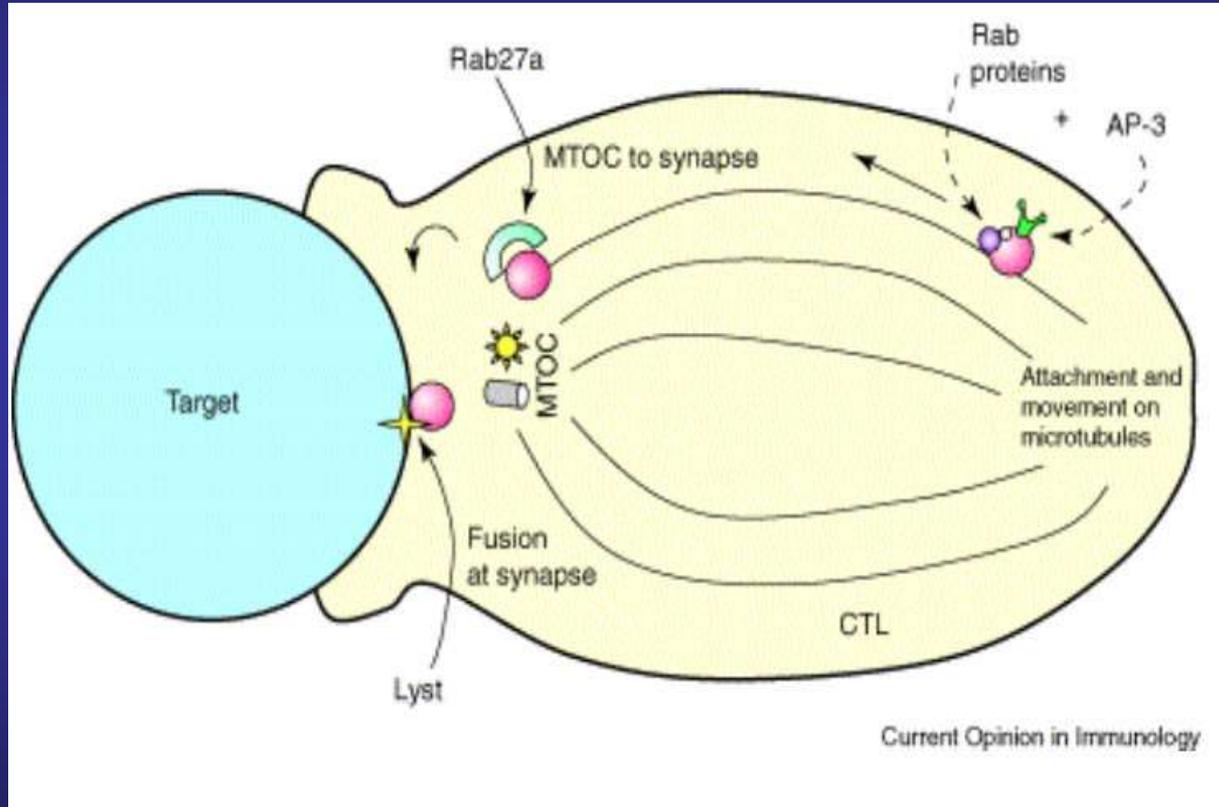
Endocitosi dei melanosomi dai melanociti ai Keratinociti nella pigmentazione della cute



Melanosomi che non si localizzano correttamente nei dendriti in melanociti in cultura



Griscelli syndrome





Geni associati a patologie che coinvolgono la biogenesi degli organelli lisosomiali

Protein complex	Mutant gene	Human locus	Mutant protein	Human disease	Animal model ^a
BLOC-1	<i>DTNBP1</i>	6p22.3	Dysbindin	HPS-7	<i>sandy (m)</i>
	<i>PLDN</i>	15q21.1	Pallidin	-	<i>pallid (m)</i>
	<i>CNO</i>	4p16.1	Cappuccino	-	<i>cappuccino (m)</i>
	<i>MUTED</i>	6p25.1-p24.3	Muted	-	<i>muted (m)</i>
	<i>SNAPAP</i>	1q21.3	Snapin	-	-
	<i>BLOC1S1</i>	12q13-q14	BLOS1	-	-
BLOC-2	<i>HPS3</i>	3q24	HPS3	HPS-3	<i>cocoa (m)</i>
	<i>HPS5</i>	11p14	HPS5	HPS-5	<i>ruby-eye 2 (m) pink (f)</i>
BLOC-3	<i>HPS6</i>	10q24.32	HPS6	HPS-6	<i>ruby-eye (m)</i>
	<i>HPS1</i>	10q23.1-23.3	HPS1	HPS-1	<i>pale ear (m)</i>
	<i>HPS4</i>	22q11.2-q12.2	HPS4	HPS-4	<i>light ear (m)</i>
AP3	<i>AP3B1</i>	5q14.1	AP3 beta 3A	HPS-2	<i>pearl (m) orange (f)</i>
	<i>AP3D1</i>	19p13.3	AP3 delta	-	<i>mocha (m) garnet (f)</i>
	<i>AP3M1</i>	10q22.2	AP3 mu 3A	-	<i>carmine (f)</i>

L'ALBINISMO: UNA DIVERSITÀ VIVIBILE

Conoscere aiuta a crescere
condividere aiuta a crescere

AP3S1/AP3S2

5q22/15q26.1

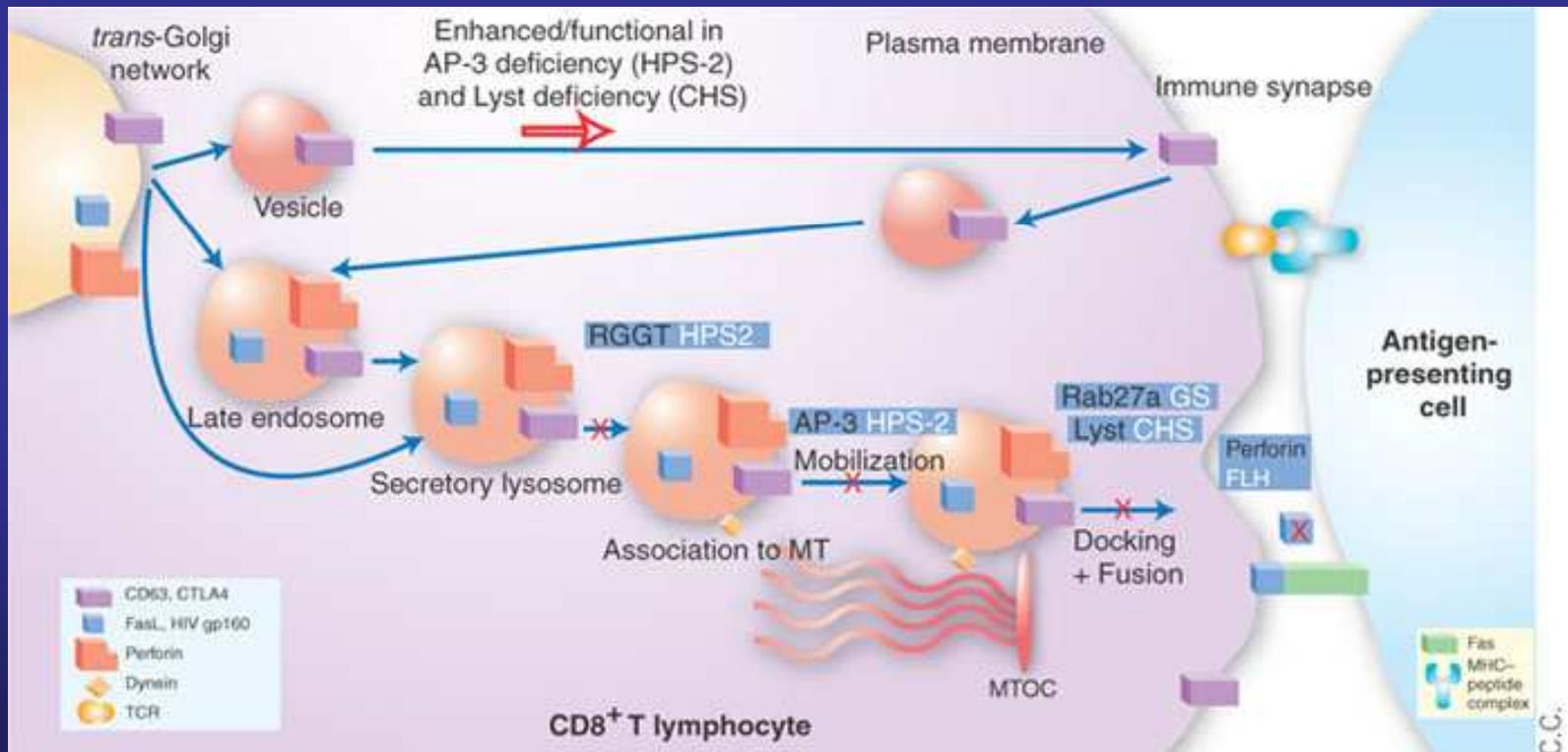


AP3 sigma 3A/3B

ruby (m)

Pazienti Immunodeficienti:

- **Hermansky-Pudlak (HPS2) syndrome** : Mutazioni in AP-3 che previene il movimento dei granuli litici lungo i microtubuli delle CD8⁺ T cells (susceptibilità all'infezione).
- **Griscelli syndrome (GS)** : associata a difetti in Rab27A o MyoVa.
- **Chediak-Hagashi syndrome (CHS)** : associata a difetti nel percorso-trasporto lisosomale (Lyst).





Altre sindromi descritte

(CMBS)

**Elejalde
Syndrome
(ES)**

Gene
MYOVA?

convulsioni,
grave ipotonia e
ritardo mentale

macchie irregolari di melanina
sotto il microscopio e melanociti
della pelle contengono molti
melanosomi di forma irregolare
con un incompleto trasferimento
blocco verso cheratinociti
circostanti

**Cross-McKusick-
Breen Syndrome
(CMBS)**

Gene sconosciuto

Severe mental
retardation with
spastic



GRAZIE A TUTTI VOI

Nota di chiusura: Parte del lavoro presentato è tratto da bibliografia esistente e già resa pubblica