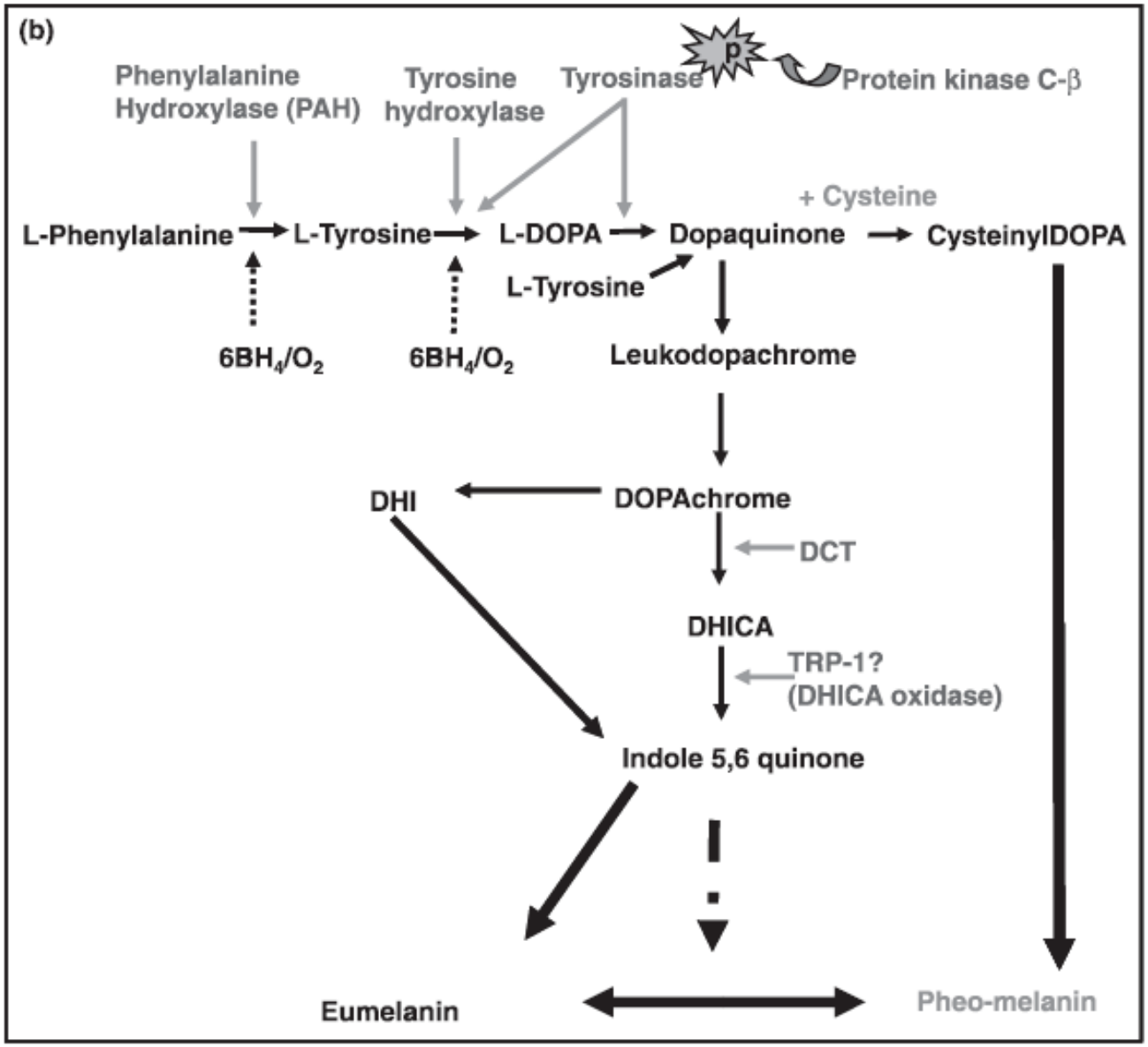
ALBINISMO

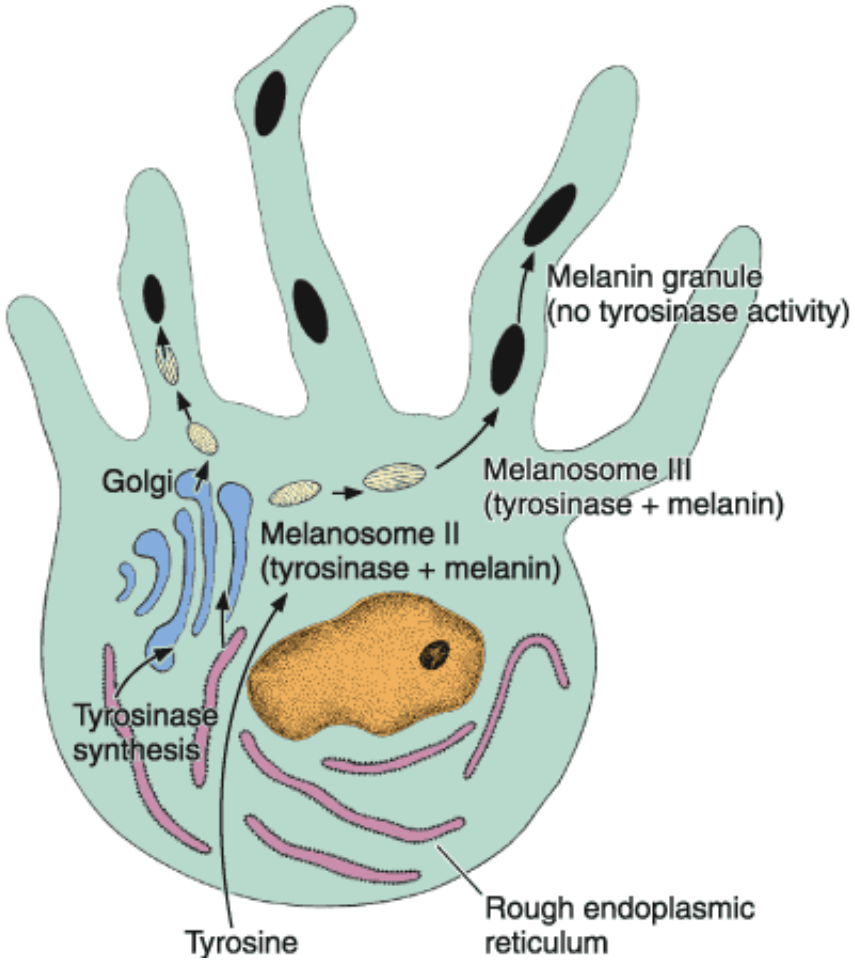
Dott. Loredana Boccone

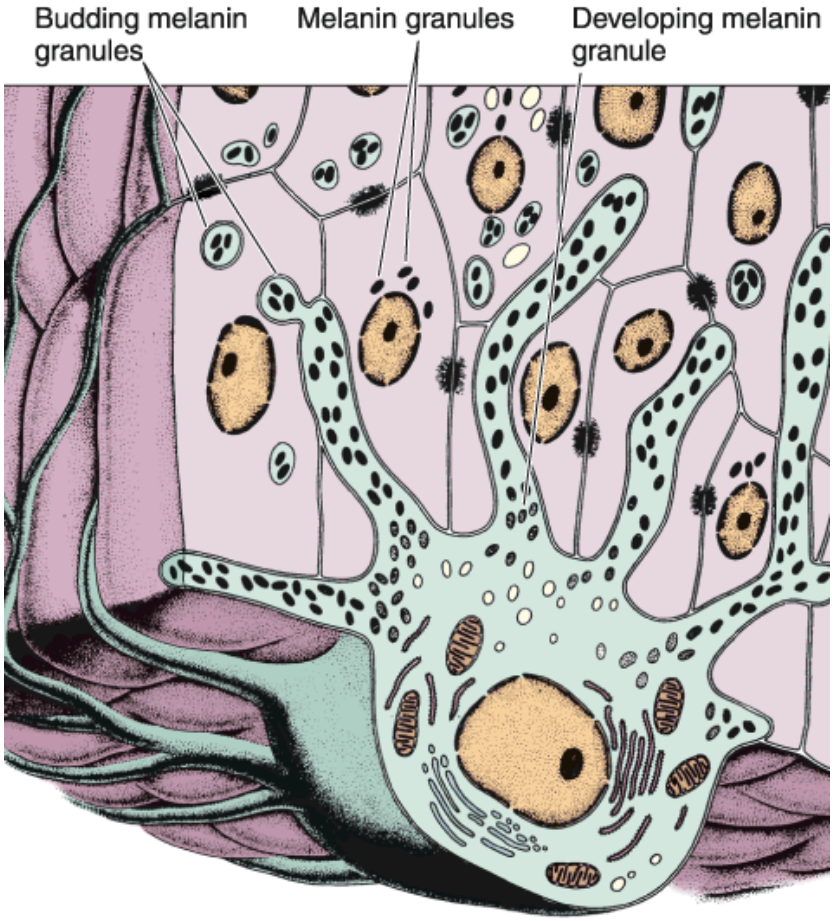
1° Convegno Nazionale sull'Albinismo
Villanovafranca 9 Maggio 2009

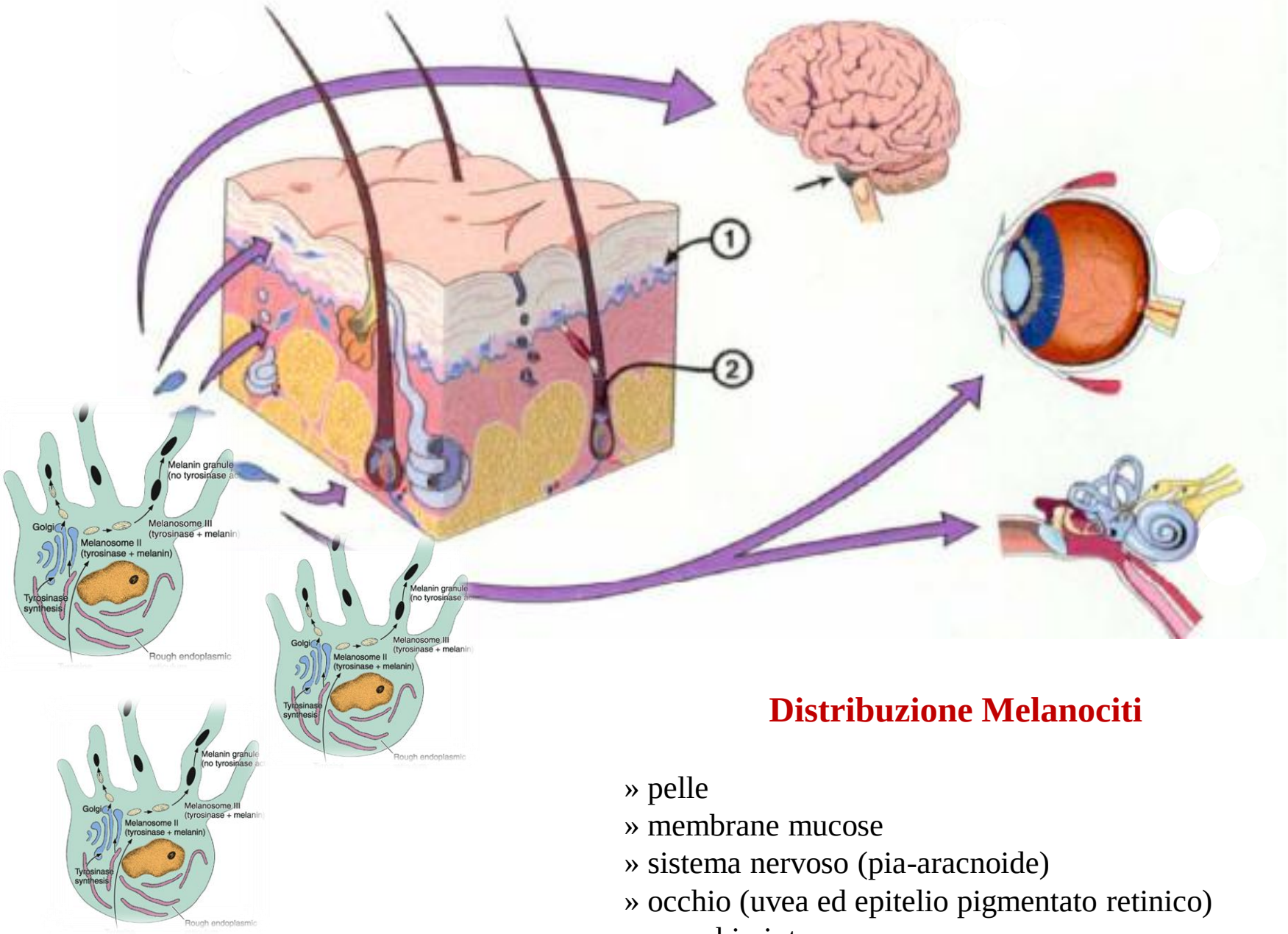
Sintesi Melanina



Melanociti e Melanosomi







Distribuzione Melanociti

» pelle
» membrane mucose
» sistema nervoso (pia-aracnoide)
» occhio (uvea ed epitelio pigmentato retinico)
» orecchio interno

CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DELLE CARATTERISTICHE FENOTIPICHE

CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DEL TEST DI INCUBAZIONE BULBI PILIFERI

OCA ty-pos

Bulbo pilifero diventa scuro

OCA ty-neg

Bulbo pilifero rimane chiaro

Termini con cui si classificava anni'80

OCA TIROSINASI NEGATIVO

OCA PLATINO

OCA DAL PIGMENTO MINIMO

OCA GIALLO

OCA TEMPERATURA SENSIBILE

OCA MARRONE

ALBINISMO OCULARE AUTOSOMICO RECESSIVO

Albinismo Oculocutaneo (OCA) e Albinismo Oculare (OA)

Tipo	Sottotipo	Include	Gene
OCA1	OCA1A	OCA ty-neg	TYR (11q14-21)
	OCA1B	OCA dal pigmento minimo	
		OCA platino	
		OCA giallo	
		OCA temperatura sensibile	
		OA autosomico recessivo (alcuni)	
OCA2		OCA ty-pos	P (15q11-13)
		OCA marrone	
		OA autosomico recessivo (alcuni)	
OCA3		OCA rossastro/rosso	TYRP1 (9p23)
OCA4			MATP 5p13.3)
HPS1-8		Sindrome di Hermansky-Pudlak	HPS1-8
CHS		Sindrome di Chediak-Higashi	CHS1(1q42-44)
GS1		Griscelli	MYOA5A (15q21)
GS2		Griscelli	RAB27A (15q21)
OA1		OA X-linked	OA1(Xp22.3-22.2)

CLASSIFICAZIONE SU BASE MOLECOLARE

OCA *1 Tyr Mutazione*

OCA *2 P Mutazione*

OCA 3 *Tyrp1 Mutazione*

OCA 4 *MATP Mutazione*

OA

S. Di Hermanski-pudlak

S. Di Chediak-higashi

S.Griscelli

Caratteristiche oculari

Nistagmo congenito

Difetti di rifrazione (astigmatismo, ipermetropia e miopia)

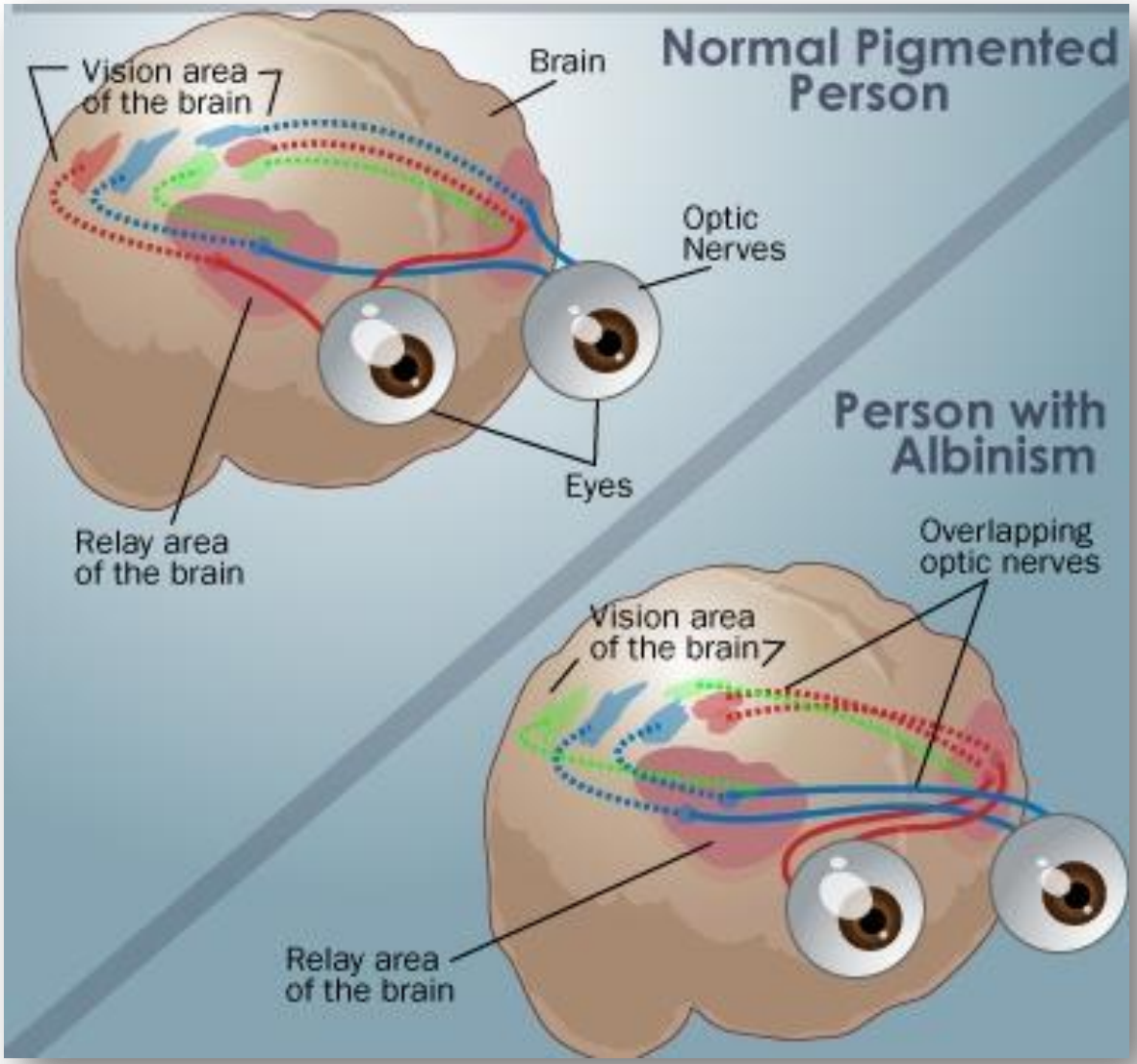
Fotofobia

Strabismo alternante (non si associa ad ambliopia)

Deficit visivo

Alterazione visione cromatica

Come vede l'Albino



ALBINISMO OCULO-CUTANEO (OCA)

- Forma più comune (incidenza 1:17000)
- Frequenza portatori 1:70

- Riduzione o assenza pigmento nei capelli, pelle, occhi

  - ✓ Fotosensibilità
  - ✓ Danno actinico
  - ✓ Rischio cancro della pelle
  - ✓ Ridotta acuità visiva e nistagmo

OCA NON SINDROMICO

OCA SINDROMICO

OCA NON SINDROMICO

Ridotta Melanogenesi per difetto di proteine coinvolte nel processo

OCA1

OCA2

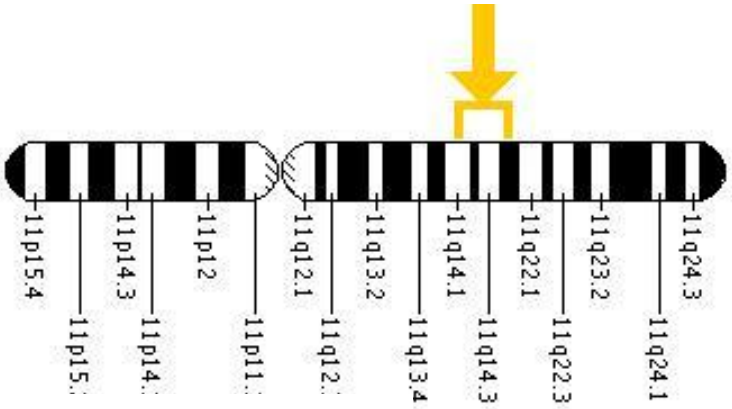
OCA3

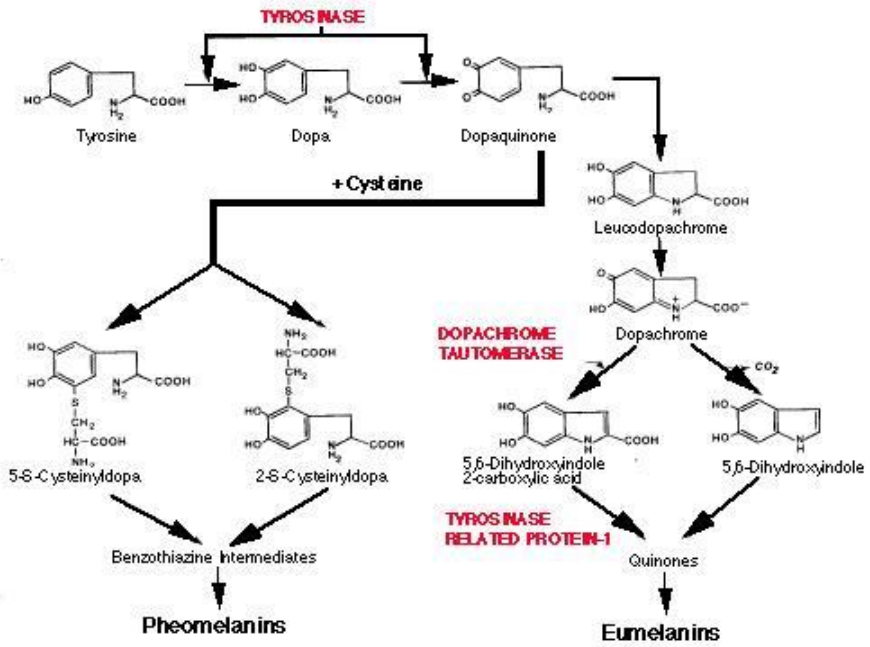
OCA4

OCA 1

- Incidenza 1:40000 nel mondo
- Frequenza portatori 1:100
- 40% dei casi di albinismo nel mondo
- 34% nel Giappone
- Raro fra gli Afroamericani e Africani

Gene Tyr 11q14-21





2 sottotipi in base all'attività della tirosinasi

OCA1A

OCA1B

OCA1A

Mutazione nulla gene TYR → tirosinasi INATTIVA

Assenza melanina nei melanociti (pelle, capelli, occhi)

Fenotipo tirosinasi-negativo

Forma più severa di albinismo

Fenotipo

✓Iridi trasparenti rosa in infanzia ⟶ blu-grigio col tempo
nistagmo alla nascita o nei primi 3-4 mesi di vita

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

OCA1A

✓Capelli bianchi

✓ Pelle bianca per tutta la vita e non si abbronza e l'esposizione al sole provoca eritema e scottature. Le lesioni cutanee, come i nei, sono rosa (amelanotici) e apigmentate.

OCA1A

Capelli bianchi

Pelle bianca

Assenza Macchie Mongoliche

Esposizione Solare:

Pachidermia (pelle ruvida, ispessita)

Cheratosi Solare (lesione premaligna)

Cancro Cutaneo

(Carcinoma basocellulare e squamocellulare)

OCA1B

Fenotipo pigmentazione variabile

Mutazione → ridotta attività enzimatica

Raramente pigmentazione normale (diagnosi errata di OA)

Completa assenza pigmento (diagnosi errata di OCA1A)

Fenotipo

Capelli

Alla nascita capelli bianchi, dai primi mesi ai 3 anni

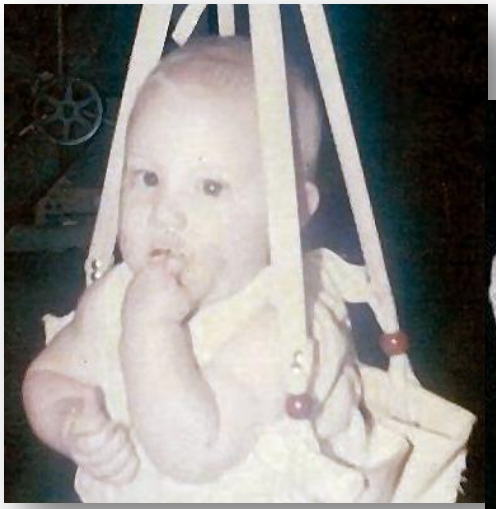
biondo chiaro-dorato , biondo scuro,

castano in età adulta

Ciglia

Il colore può diventare più scuro di quello dei capelli

OCA1B



Pelle

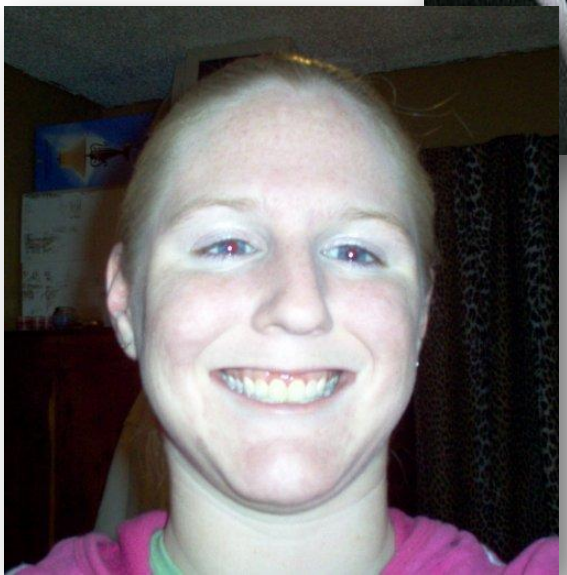
bianco-crema

Può sviluppare abbronzatura con il sole

Si possono sviluppare nelle aree esposte:
nevi pigmentati, efelidi e lentiggini

Iride

Colore rimane blu o passa al verde/nocciola



Difetti oculari

Nistagmo tutta la vita

Acuità visiva 2/10

Mutazione gene Tyr temperatura sensibile

Tirosinasi temperatura-sensibile 25% attività normale a 37°
Aumenta attività a temperature più basse

OCA2

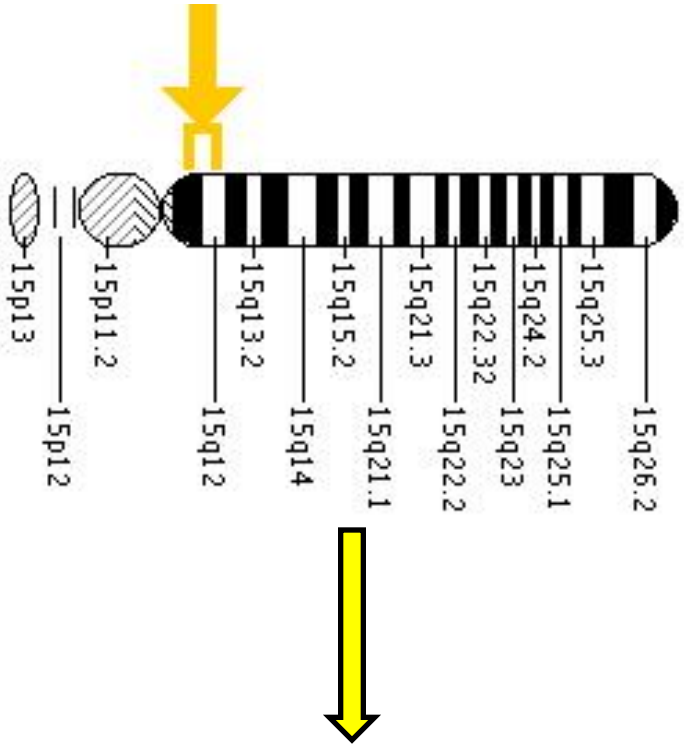
- Albinismo tirosinasi positivo
- Dalla nascita presenza di una certa quantità di pigmento nella cute e negli occhi ⟶ continua produzione e accumulo durante tutta la vita
- Forma più comune di albinismo:

50% di tutte le forme nel mondo
Giappone:8-10%
Popolazioni africane e afroamericane 1:10.000
SudAfrica 1:3900
Nigeria 1:1100
Frequenza portatori popolazioni africane e afroamericane 1:50 o meno

Popolazioni Caucasiche 1:36.000
Frequenza portatori circa 1:100

OCA2

Gene Proteina P (15q11-13)



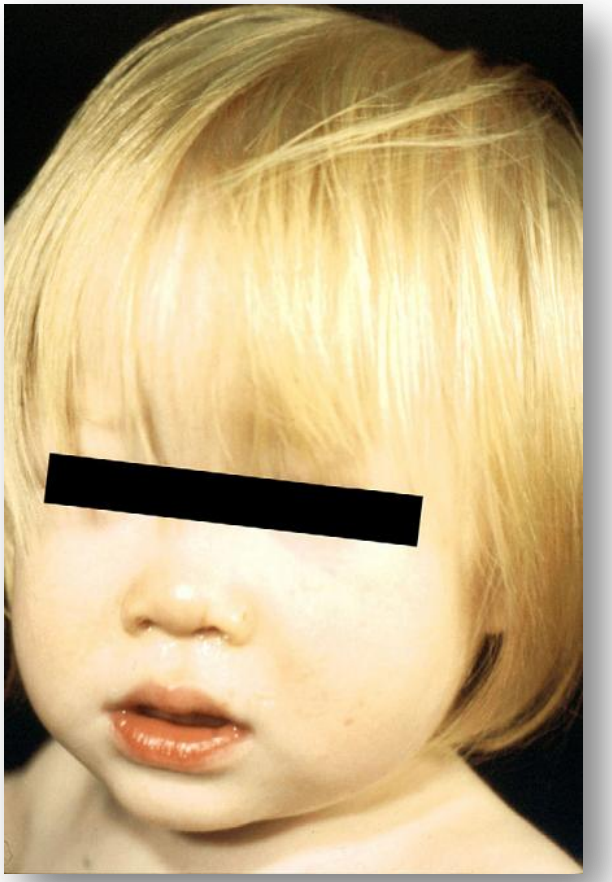
Proteina P proteina di membrana dei melanosomi coinvolta nel trasporto della tirosinasi, il mantenimento del pH nei melanosomi ed il controllo del processamento della tirosinasi

OCA2

Spettro fenotipico varia da assente a quasi normale pigmentazione

Capelli

Alla nascita pigmentati fra biondo chiaro e bruno con sfumature biondo-rosse possono scurirsi con il tempo



Pelle

Bianca

Nevi, efelidi e lentiggini nelle zone esposte al sole

Esposizione al sole

Pachidermia, cheratosi solare e cancro della pelle

Occhi

L’acuità visiva di solito migliore di OCA1 e raggiunge i 3/10
Nistagmo alla nascita o dai 3-4 mesi
L’iride è blu-grigia a volte lievemente pigmentata

OCA2 BROWN

Inizialmente descritto come 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.

Cute e capelli marron chiaro
Iridi grigio-bruno-rossiccio

OCA 2 e S.Prader Willi e S.Angelman

✓ Gene Proteina P adiacente all'area 15q11-13 deleta nelle sindromi PW e AS

✓ Associazione tra OCA2 e PWS o AS

✓ Pz affetti da PWS o AS presentano:

ipopigmentazione

capelli chiari

pelle chiara

assenza altri segni oculari

✓Alcuni PWS e AS hanno albinismo OCA 2 (mutazione gene OCA2 nel crom non deleto)

OCA3

✓ Albinismo rosso

✓ Incidenza 1:8500 in Africa
Raro in Caucasici e Asiatici (Pakistani)

Fenotipo

✓cute rossa o bruno-rossastra

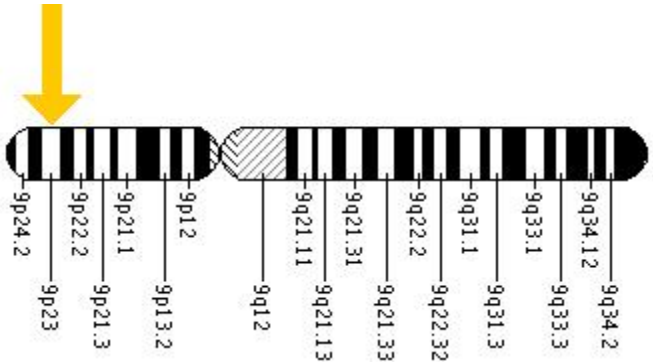
✓ capelli fulvi o rossastri

✓ iridi nocciola o blu

✓Non sempre presenti tutte le manifestazioni oculari dell’albinismo.

OCA3

Gene TYRP1 (9p23)



- ✓ Mutazione gene TYRP1 → prot TRP-1
- ✓ Prot. TRP-1 regola produzione eumelanina (melanina nera)
- ✓TYRP1 stabilizza la tirosinasi
- ✓ Mutazioni in TYRP1 provocano ritardo di maturazione e precoce degradazione della tirosinasi

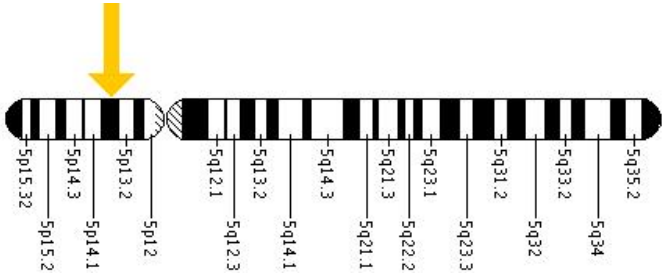
OCA4

✓Incidenza 1:100.000

✓ in Giappone: 27% dei pazienti albini (2° forma più comune dopo l'OCA1)

✓in Germania: 5-8% dei pazienti albini

Gene *SLC45A2* (5p13.3)



Gene *SLC45A2* → proteina MATP
(proteina trasportatrice associata alla membrana dei melanosomi che ne regola l'osmolarità)

OCA4

Fenotipo

Quantità pigmentazione va da un minimo a quasi normale

Capelli

Neonati hanno una certa quantità di pigmento nei capelli che vanno da bianco argento a biondo chiaro.

Il colore può scurirsi con il tempo

Pelle

Bianco-crema

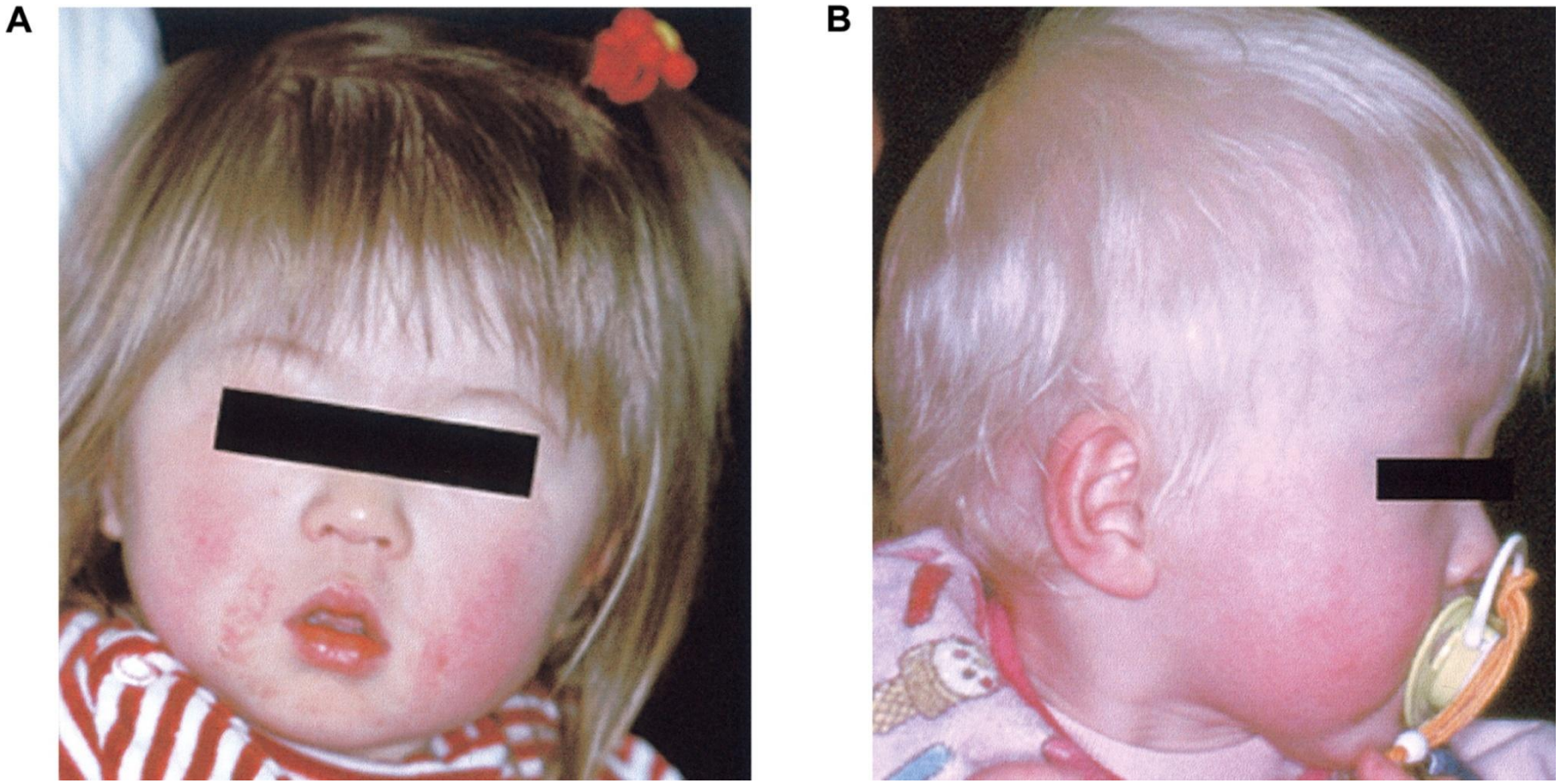
Segni oculari

Sono presenti tutti i tipi di segni dell'albinismo incluso il nistagmo

Acuità visiva in genere 3/10

Colore iride da blu al nocciola

OCA4



OCA SINDROMICO

- Gran numero segni associati
- Alterazione proteine coinvolte sintesi e traffico degli organelli associati ai lisosomi
  - ✓ Melanosomi
  - ✓ Corpi densi piastrine
  - ✓ Lisosomi

S.HERMANSKI-PUDLAK

S.CHEDIAK-HIGASHI

S.GRISCELLI

S. di Hermanski-Pudlak

Associazione di albinismo oculocutaneo tirosinasi positivo, diatesi emorragica da disfunzione piastrinica (assenza dei corpi densi piastrinici) ed accumulo lisosomiale di materiale ceroide nei tessuti che causa fibrosi polmonare e colite granulomatosa

Incidenza 1:500000-1:1000000

Porto Rico: la + comune forma di albinismo 1:1800 (5 su 6 albini)

frequenza portatori: 1:21

Giappone: 10% degli albini

✓**Colore capelli** da bianco a castano può iscurirsi con l'età

✓**Colore pelle** da bianco ad olivastro ma in genere più chiari dei familiari

✓**Segni caratteristici oculari**

Colore iride da blu a verde o nocciola

L'acuità visiva è 20/50-20/400 e resta costante

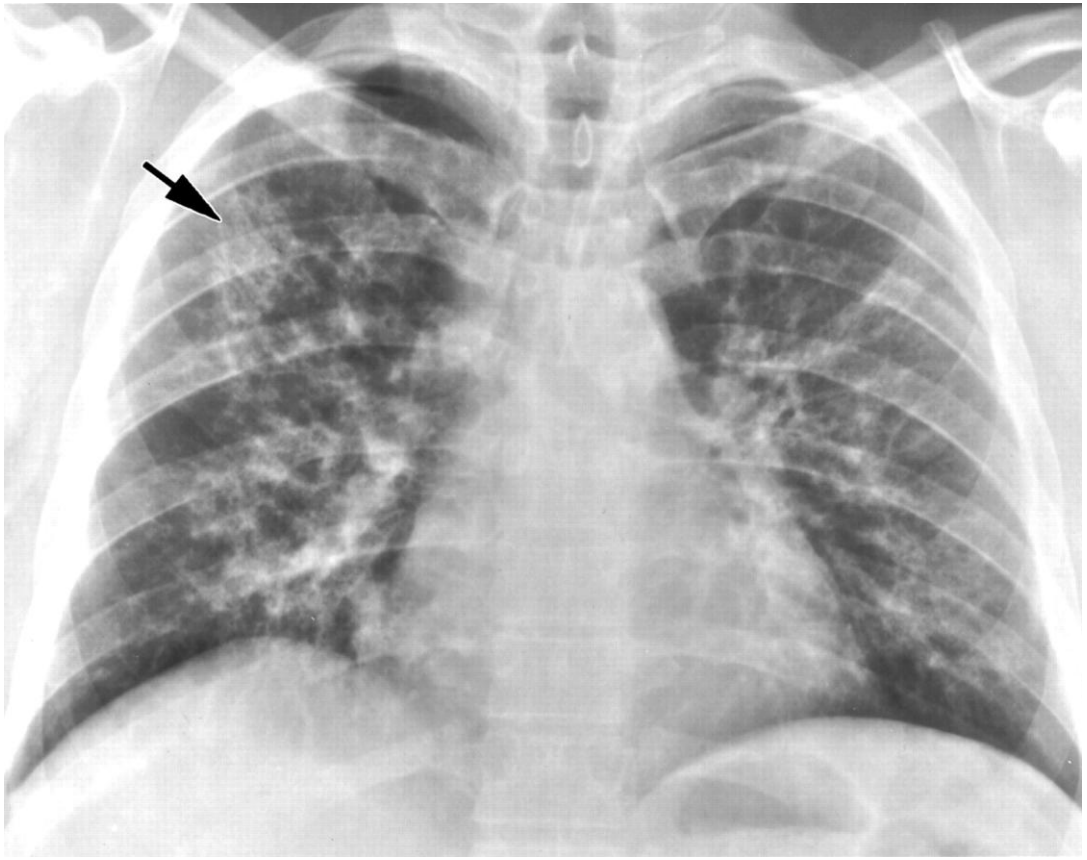
S. di Hermanski-Pudlak

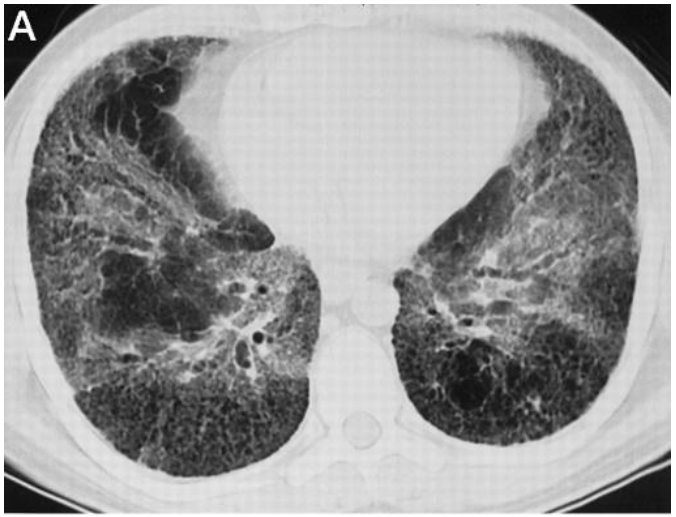
✓ **Diatesi emorragica**

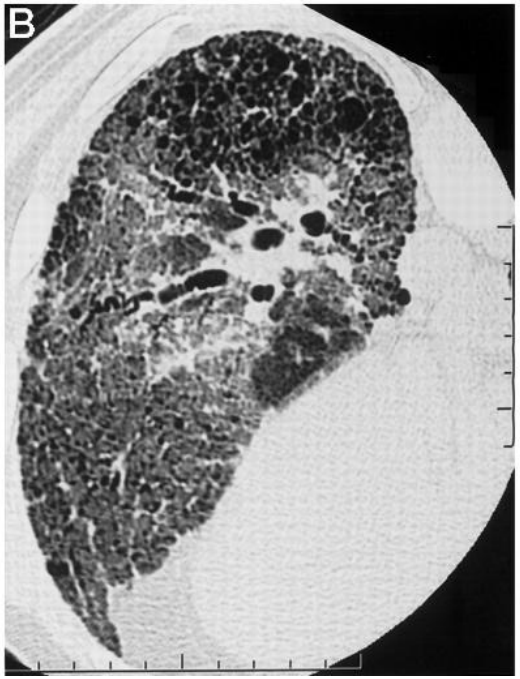
Faciltà alle ecchimosi
Epistassi
Sanguinamento gengivale
Emorragie postpartum e intestinali
Mestruazioni abbondanti
Prolungato sanguinamento dopo estrazioni dentarie o altri interventi

S. di Hermanski-Pudlak

✓ **Malattia polmonare fibrotica restrittiva**
(dà sintomi nella 3° decade e porta a morte in una decade)







S. di Hermanski-Pudlak

✓ **Malattia infiammatoria intestinale** nel 15% (coliti granulomatose), ricorda il morbo di Crohn e si presenta in genere ai 15 anni con alta variabilità

✓ **Cardiomiopatia**

✓ **Insufficienza renale** durante la terza quarta decade di vita

✓ **Neutropenia** e **difetti immunitari**

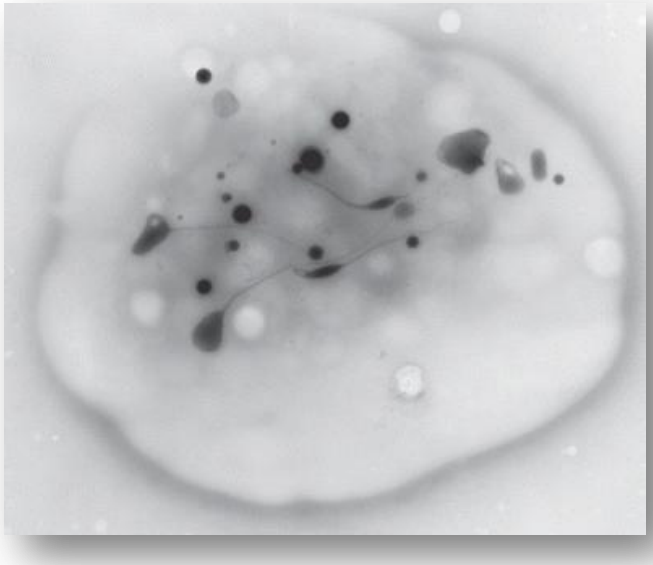
S. di Hermanski-Pudlak

✓Sono coinvolti 8 geni diversi :

HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, and BLOC1S3

✓Codificano per proteine coinvolte nel trasporto proteico intracellulare che porta alla disfunzione degli organelli intracellulari 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

✓Microscopia elettronica: assenza dei corpi densi delle piastrine



S. di Chediak-Higashi

Difetto gene LYST (1q42.1-q42.2) → proteina regolatrice del movimento dei melanosomi e lisosomi

↓

Inclusioni granulari giganti nei leucociti, melanosomi, cellule epitelio tubulo renale, neuroni, difetto dei corpi densi delle piastrine

ALBINISMO OCULOCUTANEO

- Scarsa pigmentazione pelle e capelli dalla nascita
- Capelli argentei con aspetto metallico
- Pelle variamente ipopigmentata ed in genere

i soggetti sono più chiari dei membri familiari

- Riduzione del pigmento irideo, retinico
- Macromelanosomi

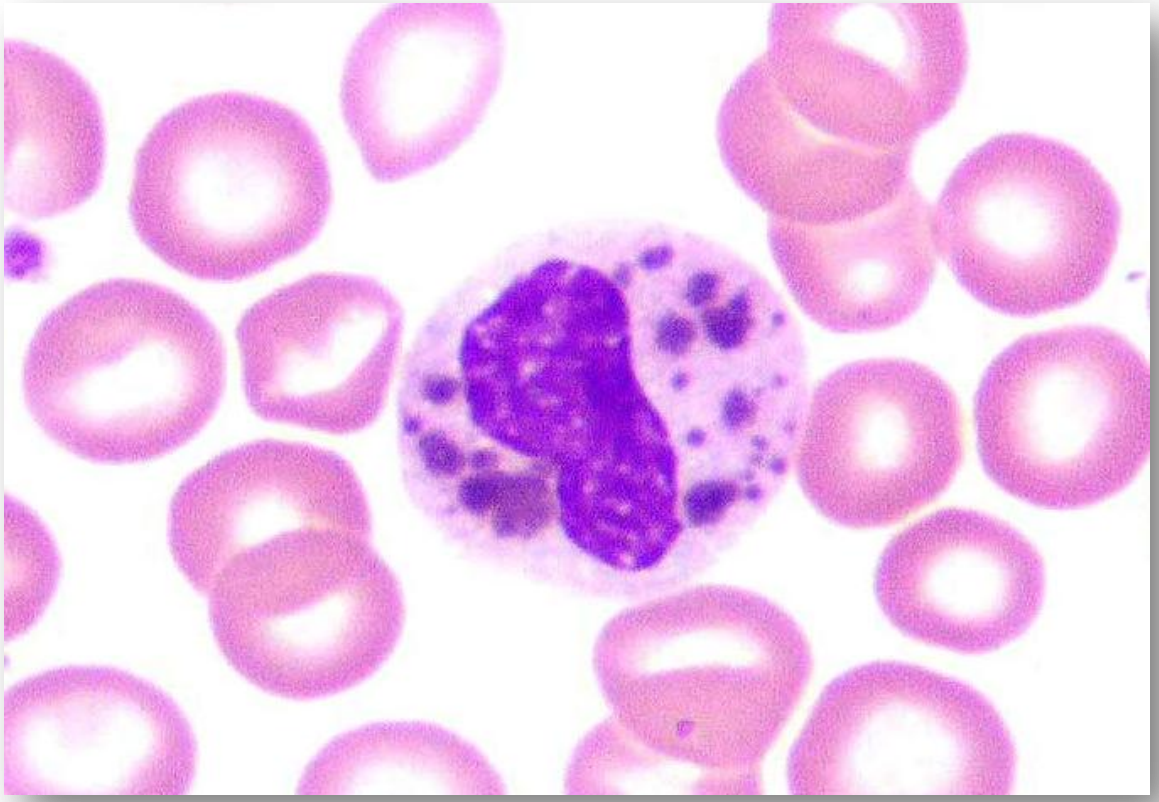
TENDENZA EMORRAGICA:

Deficit corpi densi delle piastrine

S. di Chediak-Higashi

IMMUNODEFICIENZA:

- Infezioni della pelle, periodontiti e del tratto respiratorio
- Funzione ridotta dei Linfociti natural killer
- Neutropenia e deficit di funzione dei neutrofili
- Inclusioni giganti nei neutrofili e linfociti, megacariociti e precursori midollari



S. di Chediak-Higashi

INFILTRAZIONE LINFOPROLIFERATIVA del MIDOLLO e del SRE (85% affetti)

è una linfoistiocitosi emofagocitica con infiammazione multiorgano

Costituisce una delle più comuni cause di mortalità nei soggetti con CHS

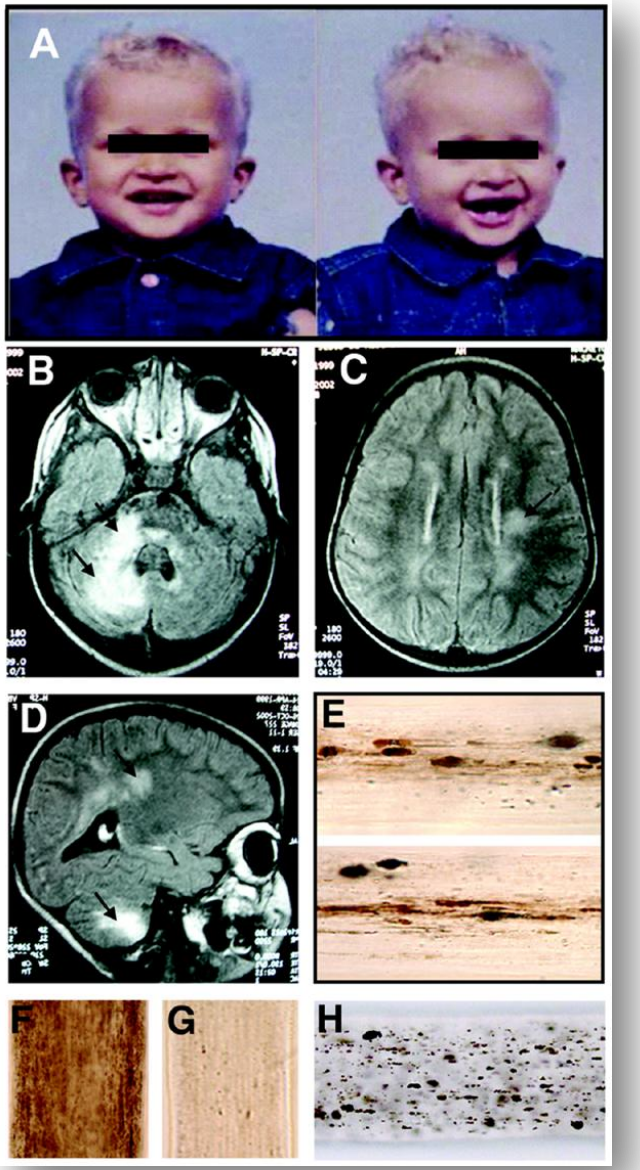
DETERIORAMENTO NEUROLOGICO PROGRESSIVO
(espressione delle inclusioni citoplasmatiche nei neuroni)

- deficit intellettivo
- atassia
- tremore
- assenza di riflessi
- neuropatie sensitivo-motorie

Si possono sviluppare anche in coloro che hanno subito con successo il trapianto

S.GRISCELLI

Gene MYO5A e RAB27A (15q21)
coinvolti nel trasporto vescicolare



- ✓ Ipopigmentazione cute e capelli (colore grigio argentato)
- ✓ Epatosplenomegalia
- ✓ Aggregati di pigmento nei fusti dei capelli
- ✓ Accumulo di melanosomi maturi nei melanociti

- ✓ Anomalie neurologiche **(MYO5A)**
- ✓ Anomalie immunologiche (**RAB27A)**

  Infezioni ricorrenti

  sindrome emofagocitica

ALBINISMO OCULARE (OA)

Alterazioni del sistema oculare senza alterazioni del colore della pelle e capelli

Prevalenza 1:50-60000

Ereditarietà recessiva legata all'X

Difetto gene *GPR143*(*OA1*) in X p22.3-22.2. → glicoproteina di membrana (G-proteina accoppiata al recettore 143) specifica delle cellule pigmentate localizzata sulla membrana melanosomale, regola la biogenesi dei melanosomi, la maturazione e/o il loro trasporto

Sue mutazioni → difetto biogenesi melanosomi (macromelanosomi)

Test molecolare gene GPR143 → diagnosi in più del 90% dei maschi affetti

ALBINISMO OCULARE (OA)

✓Maschi razza caucasica

Colore iridi dal blu al marrone

Variabile trasparenza alla transilluminazione del globo oculare

Presentano tutte le alterazioni oculari tipiche dell'albinismo

✓Maschi afroamericani

Iride marrone e non è trasparente

Ridotta acuità visiva fra 20/40 (6/12) e 20/200 (6/60)

ALBINISMO OCULARE (OA)

Maschi emizigoti forma completa

Femmine portatrici eterozigoti presente nell'80-90% anomala pigmentazione retina o iride (Lyonizzazione)

Femmine affette: inattivazione X sbilanciata, omozigosità x la mutazione o monosomia dell'X

OA PORTATRICE

OA

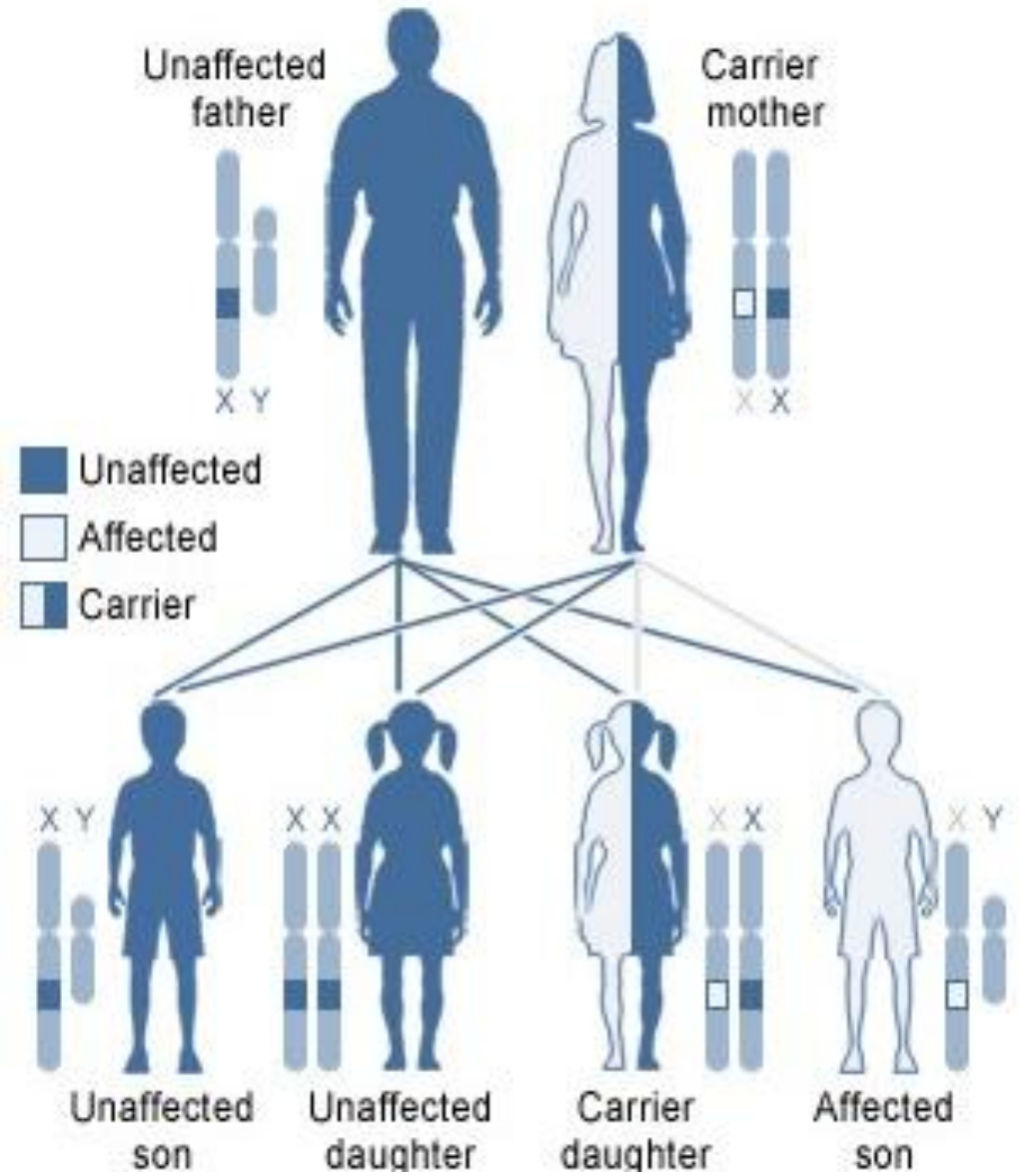
USO DI FILTRI SOLARI
VISITA DERMATOLOGICA ANNUALE
EVITARE L'ESPOSIZIONE SOLARE
USO DI OCCHIALI DA SOLE
USO DI CARATTERI GRANDI E AD ALTO CONTRASTO
VISITA OCULISTICA ANNUALE
SOSTEGNO PSICOLOGICO
TRATTAMENTO

CONSULENZA GENETICA

Ereditarietà Autosomica Recessiva		Padre	
		Gene mutato padre	Gene sano padre
Madre	Gene mutato madre	Figlio albino	Figlio portatore del gene ma non malato
	Gene sano madre	Figlio portatore del gene ma non malato	Figlio sano

CONSULENZA GENETICA

Ereditarietà
X-Linked Recessiva



Grazie