



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ISABELA CARVALHO DE QUEIROZ

SÍNDROME DE ALSTRÖM FAMILIAR: SÉRIE DE CASOS

BRASÍLIA

2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ISABELA CARVALHO DE QUEIROZ

SÍNDROME DE ALSTRÖM FAMILIAR: SÉRIE DE CASOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde, e, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr

BRASÍLIA

2022

ISABELA CARVALHO DE QUEIROZ

SÍNDROME DE ALSTRÖM FAMILIAR: SÉRIE DE CASOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde, e, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 09 de Março de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr. – Presidente
Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Thaís Gomes Abrahão Elias – Membro
IBO - Instituto Brasiliense de Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira – Membro
Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Isabella Monteiro De Castro Silva – Suplente
Universidade de Brasília

À minha família, em especial, aos meus pais Solange e Carlos, à minha irmã Raquel, e esposo Emanuel.

AGRADECIMENTOS

- À minha família, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.
- Aos meus orientadores, pela dedicação, apoio e confiança.
- Aos meus colegas, pela amizade e cumplicidade.
- A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

“Porque cada um, independente das habilitações que tenha, ao menos uma vez na vida fez ou disse coisas muito acima da sua natureza e condição, e se a essas pessoas pudéssemos retirar do quotidiano pardo em que vão perdendo os contornos, ou elas a si próprias se retirassem de malhas e prisões, quantas mais maravilhas seriam capazes de obrar, que pedaços de conhecimento profundo poderiam comunicar, porque cada um de nós sabe infinitamente mais do que julga e cada um dos outros infinitamente mais do que neles

aceitamos reconhecer.”

José Saramago (A Jangada e a Pedra)

RESUMO

A síndrome de Alström é rara, com prevalência estimada em 1–9 casos por milhão de indivíduos, com aproximadamente 1.053 casos relatados. Consiste em uma ciliopatia recessiva monogênica causada por mutações no gene *ALMS1*, que fornece instruções para a produção de uma proteína cuja função é desconhecida. Apresenta-se com envolvimento de vários sistemas, incluindo deficiência auditiva e visual, difícil regulação do peso corporal levando à obesidade infantil, degeneração cardíaca, renal e hepática. Também pode afetar a forma como o pâncreas regula a insulina, um hormônio que ajuda a controlar os níveis de açúcar no sangue. Não há tratamento curativo, mas existem alternativas para o manejo dessa condição. Pode ser direcionado aos sintomas específicos para cada indivíduo e pode incluir dieta, lentes corretivas, aparelhos auditivos, medicamentos para diabetes e problemas cardíacos, e diálise e transplante se ocorrer insuficiência renal ou hepática. Este trabalho tem como objetivo descrever o perfil clínico de quatro casos e apresentar um perfil audiométrico completo, a fim de fornecer uma melhor compreensão desta rara doença. Adicionalmente, os resultados do presente estudo identificaram duas mutações heterozigóticas no gene *ALMS1* em dois pacientes de uma mesma família com os sintomas da síndrome de Alström. As duas variantes encontradas não foram previamente descritas na literatura, o que expande o espectro de variantes *ALMS1* na Síndrome de Alström.

Palavras-chave: *ALMS1*; Síndrome de Alström; Perda auditiva neurossensorial; Ciliopatia

ABSTRACT

Alström syndrome is rare, estimated to have a prevalence at 1–9 cases per million individuals, with approximately 1053 reported cases. It consists in a recessive, monogenic ciliopathy caused by mutations in ALMS1 gene, which provides instructions for making a protein whose function is unknown. It presents with multi-system involvement, including hearing and vision impairment, difficult regulation of body weight leading to childhood obesity, cardiac, renal and hepatic degeneration. It may also affect how the pancreas regulates insulin, a hormone that helps control blood sugar levels. There is no curative treatment, but there are alternatives for the management of this condition. It may target toward the specific symptoms that are apparent in each individual, and can include diet, corrective lenses, hearing aids, medications for diabetes and heart issues and dialysis and transplantation if kidney or liver failure occur. This paper aims to describe four cases reported in Brazil, presenting a complete audiometric profile of two pairs of unrelated siblings, in order to provide a better understanding of this very rare disease. Additionally, the results of the present study identified two heterozygous mutations in ALMS1 gene in two siblings with the symptoms of Alström syndrome. The two variants found were not previously reported in the literature, which expands the spectrum of ALMS1 variants in Alström Syndrome.

Keywords: ALMS1; Alström syndrome; Sensorineural hearing loss; Ciliopathy

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	15
2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4. MÉTODOS	24
5. RESULTADOS/RELATOS DE CASOS	26
5.1 PACIENTE 1	26
5.2 PACIENTE 2	28
5.3 PACIENTE 3	30
5.4 PACIENTE 4	32
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	38
8. REFERÊNCIAS	39

LISTA DE ABREVIATURAS

SA	Síndrome de Alström
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
GLUT4	Transportador de Glicose 4
TRD	Domínio de Repetição em Tandem
DRC	Doença Renal Crônica
ERG	Eletrorretinograma
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
IC	Implante Coclear
dBNA	Decibel Nível de Audição
dB nHL	Decibel Normal Hearing Level
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Transientes
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do centrossoma	17
Figura 2. Representação esquemática do cílio primário	18
Figura 3. Representação esquemática da estrutura primária da proteína ALMS1	19
Figura 4. Audiometria do Paciente 1, aos 21 anos de idade.....	27
Figura 5. Audiometria do Paciente 1, aos 30 anos de idade.....	27
Figura 6. Audiometria do Paciente 1, aos 44 anos de idade.....	27
Figura 7. Audiometria do Paciente 2, aos 11 anos de idade.....	29
Figura 8. Audiometria do Paciente 2, aos 26 anos de idade.....	29
Figura 9. Audiometria do Paciente 2, aos 39 anos de idade.....	29
Figura 10. Mutação no gene ALMS1.....	30
Figura 11. Heredograma dos casos 1 e 2 com Síndrome de Alström.....	30
Figura 12. Audiometria do Paciente 3, aos 3 anos e 4 meses de idade	31
Figura 13. Audiometria do Paciente 3, aos 4 anos e 10 meses de idade	32
Figura 14. EOAT do Paciente 4, aos 2 anos de idade	33
Figura 15. Mutação no gene ALMS1.....	33
Figura 16. Heredograma dos casos 3 e 4 com Síndrome de Alström.....	33
Figura 17. Faixa etária no início de cada quadro clínico da síndrome de Alström na coorte de Marshall et al. em comparação aos quadros clínicos dos pacientes deste estudo.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Síndrome de Alström por idade	20
---	----

1 INTRODUÇÃO

Em 1959, Alström et al. (1) descreveram uma síndrome com degeneração da retina associada a obesidade, diabetes mellitus e surdez neurosensorial. Nomeada como Síndrome de Alström (OMIM 203800), esta rara desordem hereditária recessiva monogênica caracteriza-se por um conjunto complexo de manifestações clínicas, geralmente começando no primeiro ano de vida, que afetam diversos órgãos e sistemas, incluindo disfunção cardíaca, hepática, renal e pulmonary (2).

Sua prevalência é estimada em 1–9 casos por milhão de indivíduos (3,4), com aproximadamente 1.053 casos notificados em todo o mundo (5). Sua etiologia foi descrita pela primeira vez em 2002, quando Hearn et al. (6) relataram que a aberração genética que causava a síndrome de Alström era uma mutação em um novo gene de função desconhecida, ALMS1, presente no cromossomo 2p13. A modificação estrutural foi identificada como uma translocação recíproca balanceada [46, xy, + (2; 11)], (p13; q21). Sabe-se atualmente que este gene codifica a proteína ciliar ALMS1 (4,7), localizada no centrossoma, corpos basais dos cílios, citoplasma, citoesqueleto e centro de organização dos microtúbulos (3,8). A proteína ALMS1 é amplamente expressa nos tecidos fetais e pós-natais e, apesar de não ter sua função completamente elucidada, parece auxiliar na formação e manutenção de cílios, regulação do ciclo celular, tráfego endossomal, migração celular e produção de matriz extracelular (9,10). Assim, a Síndrome de Alström pode ser considerada como uma desordem pertencente ao grupo das ciliopatias, como a síndrome de Bardet-Biedl e a síndrome de Usher (2,9).

Indivíduos com síndrome de Alström apresentam obesidade troncular, hiperinsulinemia e diabetes mellitus tipo 2, acantose nigricans, baixa estatura, perda visual e surdez, cardiomiopatia dilatada ou restritiva com insuficiência cardíaca congestiva, hipotireoidismo e hipogonadismo (11). O início dos sinais e sintomas característicos da síndrome são progressivos e não simultâneos, e o diagnóstico precoce da doença pode ser difícil (4), o que torna importante aprofundar o estudo de casos confirmados da síndrome, de forma a difundir o conhecimento acerca das diversas apresentações possíveis, e auxiliar no reconhecimento e tratamento precoces destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar as apresentações clínicas de pacientes com Síndrome de Alström familiar e relatar duas novas variantes do gene ALMS1 associadas à Síndrome de Alström.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Descrever a evolução audiológica em pacientes com Síndrome de Alström familiar.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Síndrome de Alström (SA) é uma doença rara, hereditária recessiva, que afeta diversos órgãos e sistemas. A primeira publicação data de 1959, quando Alström et al (1) descreveram uma nova síndrome apresentada com degeneração da retina associada a obesidade, diabetes mellitus e surdez neurossensorial. Em 1998, Russell-Eggitt et al (12) conduziram um estudo longitudinal de 22 casos da síndrome, com ênfase na histopatologia dos órgãos afetados e outros fatores relacionados à morte dos pacientes. Em 2005, Marshall et al. (4) estudaram 182 casos da síndrome, representando 117 famílias não relacionadas, descrevendo detalhes sobre os fenótipos cardiológicos, hepáticos, gastrointestinais, urológicos, pulmonares e neurocomportamentais na síndrome de Alström, além de achados histopatológicos em 5 indivíduos.

O fator genético que causa a síndrome foi relatado apenas em 2002, quando Hearn et al. (6) identificaram uma mutação em um novo gene de função desconhecida, ALMS1, presente no cromossomo 2p13. A modificação estrutural foi identificada como uma translocação recíproca balanceada [46, xy, + (2; 11)], (p13; q21), não havendo, portanto, perda ou acréscimo de material genético. O gene ALMS1 é composto por 23 exons, e já foram identificadas mais de 200 variantes causadoras da síndrome de Alström, das quais a grande maioria são mutações *nonsense* ou *frameshift*, com aproximadamente metade delas ocorrendo no éxon 8 (2,3). As primeiras mutações ALMS1 identificadas foram agrupadas nos exons 8, 10 e 16 (11,13,14). Posteriormente, outros estudos identificaram mutações adicionais no exon 5 (15-18), exon 11 (19), exon 12 (13), exon 18 (13,20), exon 19 (21), exon 20 (16) e regiões intrônicas (22-25). Recentemente, Zhou et al. (26) identificaram duas novas variantes patogênicas, nos éxons 8 (c.2988_2989del, p.T996fs) e 10 (c.9535C>T, p.R3179*) do gene ALMS1, em um paciente chinês de 10 anos de idade apresentando quadro clínico compatível com SA. Adicionalmente, as sequências de DNA específicas dos dois locais de mutação foram testadas no feto da mãe deste paciente, para realização de diagnóstico pré-natal para estas variantes, e observou-se que o feto carregava apenas uma das mutações (c.9535C>T). Durante o seguimento de mais de dois anos do feto, foi confirmado que ele era saudável.

Sabe-se atualmente que o gene *ALMS1* codifica a proteína *ALMS1* (4,7), componente do centrossoma, corpos basais dos cílios, citoplasma, citoesqueleto e centro de organização dos microtúbulos (3,8). O centrossoma – que compreende dois centríolos (denominados mãe e filha) e uma montagem dinâmica de proteínas denominada material pericentriolar (PCM) (3) – tem importante função no processo de divisão celular, regulando a nucleação e organização espacial dos microtúbulos (Figura 1) (27).

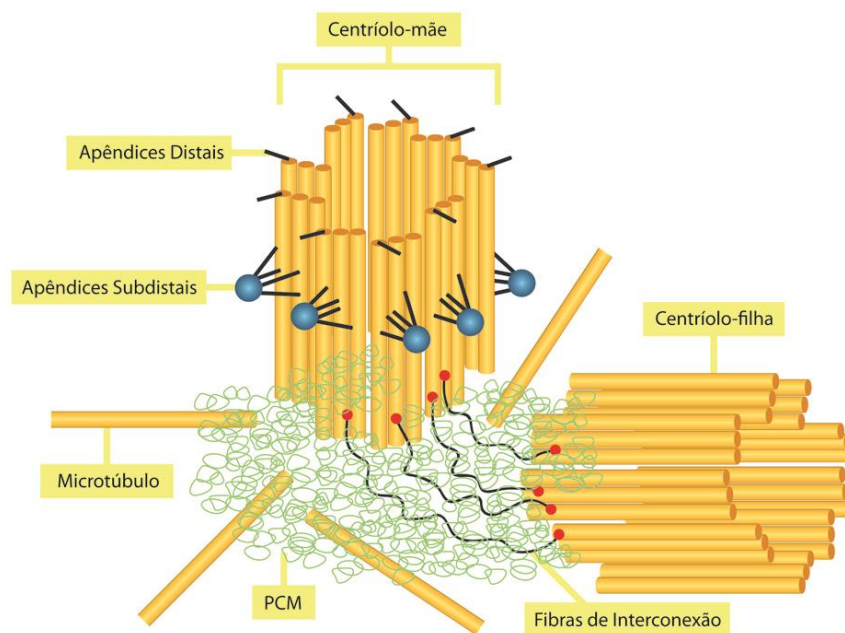


Figura 1. Representação esquemática do centrossoma. *ALMS1* (círculos vermelhos) localiza-se nas extremidades proximais do centríolo-mãe e do centríolo-filha, de onde partem as fibras de interconexão.

Os centríolos são fundamentais para a formação dos cílios, projeções presentes na maioria das células humanas terminalmente diferenciadas, as quais geralmente possuem um único cílio não móvel (primário), nucleado pelo centríolo-mãe do centrossoma (denominado ‘corpo basal’ quando ciliado) (3). Os cílios primários são compostos por um axonema, formado por nove microtúbulos dupletos, que é envolto por uma bicamada lipídica, contínua com a membrana plasmática (Figura 2). Sabe-se que o segmento externo dos fotorreceptores de vertebrados é uma forma altamente especializada de cílio primário (3), e o bloqueio do gene *ALMS1* na retina resulta no acúmulo anormal de vesículas ligadas à membrana celular nos segmentos internos dos fotorreceptores e na localização incorreta da rodopsina nos segmentos externos (20,28). Da mesma forma, outros órgãos apresentam tipos especializados de cílios

primários, a exemplo das células ciliadas dos túbulos renais e dos cinocílios presentes no órgão de Corti em desenvolvimento, os quais auxiliam na formação de feixes mecanicamente sensíveis de estereocílios (estruturas baseadas em actina não relacionadas aos cílios primários) na superfície apical da célula, que são vitais para a audição (3). Assim, as características patológicas observadas na síndrome de Alström, como degeneração retinal, perda auditiva neurosensorial e disfunção renal, podem estar relacionadas ao papel da proteína ALMS1 na função ciliar (20).

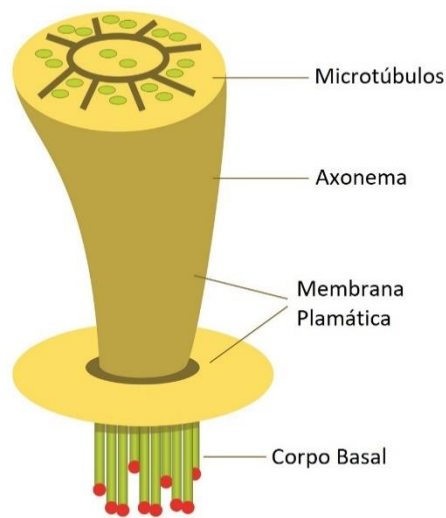


Figura 2. Representação esquemática do cílio primário. ALMS1 (círculos vermelhos) localiza-se na extremidade proximal do corpo basal.

Pacientes com SA também apresentam alterações metabólicas progressivas, como hiperinsulinemia precoce, diabetes tipo 2 e obesidade infantil (4). Neste sentido, Favaretto et al. (29) investigaram o papel do bloqueio do gene ALMS1 na expansão do tecido adiposo e na responsividade à insulina, em camundongos mutantes, através da inserção de uma armadilha gênica, comparados a controles selvagens. Às 6 semanas de idade, antes do início da doença metabólica, os camundongos mutantes apresentavam depósitos de gordura aumentados com adipócitos hipertróficos, mas sem sinais de inflamação, bem como mostraram expressão aumentada de enzimas lipogênicas. Estas amostras apresentaram hiperinsulinemia precoce e aumento progressivo no peso corporal. Os pré-adipócitos isolados destes animais demonstraram diferenciação adipogênica normal, mas deram origem a adipócitos maduros com redução da captação de glicose estimulada pela insulina, pois a quantidade total de transportador de glicose 4 (GLUT4) e sua translocação para a membrana plasmática mostraram-se reduzidos nos depósitos adiposos, em

comparação ao grupo controle. Estes achados sugerem um papel para ALMS1 na homeostase da glicose e translocação de GLUT4. (29) Portanto, a proteína ALMS1, apesar de não ter sua função completamente elucidada, parece auxiliar na formação e manutenção de cílios, regulação do ciclo celular, tráfego endossomal, migração celular e produção de matriz extracelular (9,10).

ALMS1 é amplamente expressa nos tecidos fetais e pós-natais. Segundo Hearn et al. (3), ALMS1 é uma proteína grande, com mais de 4000 resíduos, que não possui domínios catalíticos conhecidos, e tem várias sequências de função desconhecida, incluindo um grande domínio de repetição em tandem (TRD), três curtos domínios de bobina enrolada ('coiled-coil domains') e um trecho de aproximadamente 130 resíduos no C-terminal, chamado de motivo ALMS (Figura 3) (3).

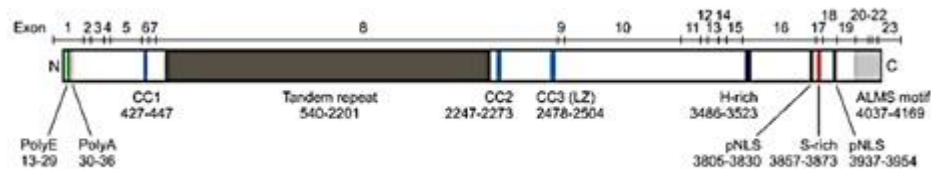


Figura 3. Representação esquemática da estrutura primária da proteína ALMS1. O trato poliglutamato (PolyE) N-terminal é polimórfico e é seguido por sete resíduos de alanina. CC: *coiled-coil* (domínio de bobina enrolada), LZ: motivo zíper de leucina, pNLS: *potential Nuclear Localisation Signal* (sinal de localização nuclear potencial). Os números abaixo de cada característica referem-se às posições dos aminoácidos.

A síndrome de Alström tem distribuição geográfica multinacional entre diversos grupos raciais e étnicos (4), com prevalência estimada em 1–9 casos por milhão de indivíduos (3,4) e aproximadamente 1.053 casos notificados em todo o mundo (5). Esta prevalência pode ser aumentada em populações geograficamente isoladas ou que possuem alta taxa de consanguinidade (2,23,24). Indivíduos do sexo masculino e feminino são afetados com a mesma probabilidade (proporção de 1:1) e não há um grupo étnico com maior probabilidade de ser portador de mutações ALMS1 (30).

O diagnóstico precoce da SA pode representar um desafio, visto que o início dos sinais e sintomas característicos da síndrome são progressivos e não simultâneos, conforme demonstrado por Marshall et al. (4). Os sintomas iniciam na infância, geralmente no primeiro ano de vida, mas com grande variabilidade na idade de início e gravidade dos sintomas clínicos, mesmo em famílias com mutações idênticas (2,4,13), sugerindo uma possível interação entre o locus ALMS1 e modificadores genéticos potenciais, exposições ambientais ou infecciosas (8). A gravidade da doença, muitas vezes levando à falência de órgãos, resulta em uma

expectativa de vida reduzida, raramente ultrapassando 50 anos (11). O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos e confirmado por mutações no ALMS1 (Tabela 1) (4,23,31). No entanto, a precisão dos critérios clínicos propostos é baixa em crianças antes dos cinco anos de idade, sobretudo na ausência de cardiomiopatia infantil, e estas crianças devem ser reavaliadas à medida em que envelhecem (31). Quando os critérios não permitem um diagnóstico clínico claro, o teste genético deve ser realizado (11).

Em 2005, Marshall et al. (4) estudaram 182 casos da síndrome, com detalhamento dos seus fenótipos, assim como foram descritos os achados histopatológicos em 5 indivíduos afetados pela síndrome. Foi observada fibrose renal glomerular e intersticial em todos os pacientes. Em alguns, havia fibrose intersticial no pâncreas, cirrose hepática micronodular com fibrose portal e alterações gordurosas, fibrose miocárdica variando de grave a moderada. Um paciente que não tinha história de cardiomiopatia dilatada apresentou fibrose miocárdica leve. Nestes pacientes, também foram observados atrofia testicular com fibrose obliterante dos túbulos seminíferos, ovários densamente fibróticos com alterações císticas, fibrose intersticial severa da bexiga urinária, e retina gravemente atrofica, com redução severa das camadas de células na retina posterior e células retinianas periféricas quase ausentes. Nas poucas amostras do cérebro disponíveis, nenhuma lesão foi observada. Deficiência auditiva neurosensorial bilateral leve a profunda, predominantemente de alta frequência, foi observada em 89% dos 182 indivíduos avaliados, com idade média de início aos 5 anos. A presença de otite média crônica e *glue ear* resultou em perda auditiva condutiva adicional em 68 (42%) dos 161 pacientes. Apesar dos achados audiológicos, neste estudo não houve avaliação histopatológica dos ossos temporais dos pacientes.

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos da Síndrome de Alström por idade

Faixa Etária	Critérios Diagnósticos		Mínimo Requerido
	Maiores	Menores	
Nascimento – 2 anos¹	<ul style="list-style-type: none"> • Uma variante patogênica ALMS1 OU história familiar de síndrome de Alström • Nistagmo / fotofobia / deficiência visual • Cardiomiopatia infantil 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade • Perda de audição neurosensorial 	2 critérios maiores OU 1 maior + 2 menores

Tabela 1 (*continuação*) - Critérios Diagnósticos da Síndrome de Alström por idade

3 – 14 anos¹	<ul style="list-style-type: none"> • Uma variante patogênica ALMS1 OU história familiar de síndrome de Alström • Nistagmo / fotofobia / deficiência visual (se tiver idade suficiente para o teste: distrofia em cone por ERG) • História de cardiomiopatia infantil 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de audição neurossensorial • Obesidade e/ou suas complicações (por exemplo, resistência à insulina, DM2, esteatose hepática, hipertrigliceridemia) • Cardiomiopatia restritiva • ↓ função renal 	2 critérios maiores OU 1 maior + 3 menores
15 anos - Adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Uma variante patogênica ALMS1 OU história familiar de síndrome de Alström • Visão (história de nistagmo na infância, deficiência visual, cegueira legal, distrofia de cones e bastonetes por ERG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de audição neurossensorial • Cardiomiopatia restritiva e/ou história de cardiomiopatia infantil • Obesidade e/ou suas complicações (por exemplo, resistência à insulina, DM2, esteatose hepática, hipertrigliceridemia) • DRC Estágio ≥ III 	2 maiores + 2 menores OU 1 maior + 4 menores

Adaptado de Paisey et al (2019).

DRC = doença renal crônica; ERG = eletrorretinograma; DM2 = diabetes mellitus tipo 2

1. As crianças nessas faixas etárias devem ser reavaliadas quanto à presença de critérios maiores e menores à medida em que envelhecem.

Em outro estudo, Jagger et al. (32) observaram, na histopatologia da orelha interna de camundongos ALMS1^{-/-}, a degeneração da estria vascular e a perda de células ciliadas externas, porém com preservação significativa destas células na região apical no camundongo de 7 meses de idade. Comparativamente, Nadol et al (33) estudaram a histopatologia da orelha interna de dois pacientes com SA geneticamente confirmada, e encontraram que os achados predominantes correlacionados à perda neurossensorial foram degeneração do órgão de Corti, tanto das células ciliadas internas quanto externas, degeneração das células do gânglio espiral e atrofia da estria vascular e ligamento espiral. Os autores concluíram que a diferença fenotípica da perda seletiva de células ciliadas externas no modelo animal e da perda de células ciliadas internas e externas no modelo humano pode ser devida à maior duração da perda auditiva nos casos humanos.

De maneira geral, a perda auditiva se apresenta na primeira década de vida em até 70% dos indivíduos com SA, com idade média de detecção aos 07 anos de idade(2,4,10,23,31). Importante notar que a maioria dos bebês afetados passa na triagem auditiva neonatal (10), corroborando a necessidade de acompanhamento

audiológico ao longo do desenvolvimento destes pacientes. Em uma série prospectiva de 38 casos com síndrome de Alström geneticamente confirmada, Lindsey et al.(10) encontraram que a perda auditiva foi precedida por distrofia retiniana em todos os casos, com uma idade média de detecção de 7,45 anos. Em 11% das orelhas foi observada audição dentro dos limites da normalidade. Para as 66 orelhas com perda auditiva, o grau foi leve (12%), moderado (54%) ou severo (8%), com perda auditiva predominantemente neurossensorial (77%). Foram realizados audiogramas seriados em 33 pacientes, os quais mostraram progressão da perda auditiva de aproximadamente 10–15 dB por década. Com base na presença de respostas auditivas de tronco encefálico normais e discriminação de fala satisfatória, mas ausência de emissões otoacústicas, sugere-se que a perda auditiva observada na síndrome de Alström seja consequência de alterações nas células ciliadas externas da cóclea, tornando estes pacientes bons candidatos para reabilitação auditiva com aparelho de amplificação sonora individual ou implante coclear, a depender do grau da perda auditiva (10). Estes pacientes também podem apresentar uma perda auditiva condutiva adicional, devido à alta incidência de otite média adesiva, em razão do fluido de longa duração no ouvido médio (4).

A perda auditiva neurossensorial associada à SA é predominantemente simétrica e pode progredir para um grau severo ou moderadamente severo até o final da primeira à segunda décadas de vida (31). Em casos de progressão até perda auditiva severa a profunda, o implante coclear (IC) representa uma adequada opção de reabilitação auditiva. Recentemente, Gheller et al.(34) relataram o primeiro caso de implante coclear em uma mulher de 22 anos com síndrome de Alström confirmada geneticamente. A paciente desenvolveu perda auditiva neurossensorial simétrica profunda bilateral aos 13 anos de idade, com tom puro médio de 102,5 dB nHL para a orelha esquerda e 103,7 dB nHL para a orelha direita. Aos 13 anos foi submetida a implante coclear na orelha direita, com implante coclear sequencial em orelha esquerda 16 meses após o primeiro procedimento. Seis meses após a ativação do segundo IC, apresentava média de 26,25 dB nHL e 23,75 dB nHL, respectivamente.

Posteriormente, Hill et al. (35) relataram um caso de implante coclear com obliteração da mastoide em paciente do sexo feminino com SA e otorreia crônica. A paciente já havia sido submetida a colocação de tubo de ventilação bilateral aos 18 meses de idade, substituídos aos 5 anos de idade, e exames audiológicos seriados revelavam perda auditiva neurossensorial bilateral progressiva. Houve persistência de

otorreia crônica e declínio importante da audição, e a paciente foi submetida a implante coclear em orelha esquerda e obliteração da mastoide aos 7 anos de idade. Quatro meses após, foi realizado o mesmo procedimento no lado contralateral, sem intercorrências. Antes do procedimento, apresentava média tritonal (500, 1000 e 2000 Hz) de 56,7 dB nHL para a orelha esquerda e 61,7 dB nHL para a orelha direita. Seis meses após a ativação do segundo IC, apresentava média de 21,6 dB nHL e 25 dB nHL, respectivamente.

Estes resultados sugerem que as alterações auditivas na síndrome não envolvem a via auditiva central, e demonstram que a síndrome de Alström, apesar de estar associada a diversas comorbidades e riscos de complicações pós-operatórias, não é uma contraindicação absoluta para a reabilitação auditiva com IC, desde que os riscos anestésicos, cirúrgicos e vestibulares associados ao procedimento sejam adequadamente avaliados por uma equipe multidisciplinar.

O manejo do envolvimento progressivo de outros órgãos na SA também requer cuidados multidisciplinares coordenados para formular as intervenções terapêuticas. Não existe ainda, no entanto, terapia preventiva ou curativa para as manifestações da síndrome (31,36). Atualmente, um ensaio clínico de fase 2 de tratamento com o agente PBI-4050 (*3-pentylbenzeneacetic acid sodium salt*) está em andamento, envolvendo 18 pacientes com SA, que receberão o agente por via oral em uma dose total diária de 800 mg por 24 semanas iniciais com continuação por 36 ou 48 semanas adicionais (37). PBI-4050 consiste em uma nova entidade molecular com atividades antiinflamatórias e antifibróticas demonstradas em modelos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo seu potencial para tratar as características inflamatórias e fibróticas patológicas presentes na Síndrome de Alström (37).

4 MÉTODOS

Trata-se de Desenho de Estudo tipo Coorte prospectiva, analítico descritiva, de quatro casos de Síndrome de Alström, acompanhados no Instituto Brasiliense de Otorrino IBO (Brasília – Brasil), pertencentes a duas famílias caucasianas brasileiras não relacionadas, com membros afetados pela síndrome de Alström. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica otorrinolaringológica completa, com a realização de audiometria de tom puro e logaudiometria seriadas, imitanciometria, análise de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e transientes (EOAT), e de respostas de potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), além de análise genético-molecular para comprovação diagnóstica. Outros dados foram coletados por meio de revisão de prontuários.

A audiometria de tom puro foi realizada por via aérea, nas frequências de 250 a 8.000 Hz, e por via óssea, nas frequências de 500 a 4.000 Hz. Os limiares de reconhecimento de fala e recepção de fala foram medidos com o equipamento GSI68, equipado com fones de ouvido TDH-39. O teste de imitância acústica foi realizado com equipamento GSI38. Esta avaliação foi realizada segundo os critérios propostos por Russo e Santos (38). As Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) e Transientes (EOAT), foram realizadas em equipamento Biológico modelo Scout, com análise das amplitudes e da relação sinal/ruído segundo os critérios descritos por Figueiredo (39) e por Gorga (40).

As respostas de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) foram analisadas em equipamento Biológico modelo Navigator Pro, em sala elétrica e acusticamente preparada. Os eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional de eletrodos: o eletrodo ativo no vértice (Cz); o eletrodo terra, na testa (Fz); e os eletrodos de referência nos lobos das orelhas direita e esquerda (A1 e A2). O fone de ouvido utilizado foi o TDH-39. O tipo de estímulo foi clique com intensidade de 80 dB NA. As latências absolutas das ondas I, III e V foram medidas, bem como os intervalos interpicos das ondas I-III, III-V e I-V, e a comparação binaural das latências da onda V, avaliados segundo os critérios de

Hood (41). O diagnóstico genético molecular, realizado a partir de DNA extraído de sangue periférico, foi obtido através de revisão de prontuários.

5 RESULTADOS / RELATOS DE CASOS

5.1 *Paciente 1*

Paciente 1, sexo masculino, atualmente com 44 anos, apresentou-se aos 30 anos de idade, com história de fotofobia desde o nascimento, nistagmo desde os 6 meses e retinite pigmentosa desde os 10 meses de vida. Apresentava obesidade desde a infância. Exames audiológicos realizados aos 6 anos de idade demonstraram perda auditiva neurossensorial bilateral moderada, inicialmente atribuída a etiologia genética desconhecida. Desde então, o paciente foi submetido a audiometria tonal e vocal seriadas, que caracterizaram sua perda auditiva como lentamente progressiva, com curva audiométrica descendente. Aos 27 anos, foi diagnosticada diabetes com resistência à insulina, além de hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipogonadismo, hipotireoidismo e acantose nigricans. Aos 28 anos de idade, foi diagnosticada cardiomiopatia dilatada, sem insuficiência cardíaca congestiva. Não apresentava história de otite média recorrente, bem como não tinha sintomas pulmonares, hepáticos ou renais. As Figuras 4 e 5 mostram os resultados das audiometrias de tons puros nas idades de 21 e 30 anos, respectivamente. Sua avaliação audiométrica mais recente, realizada aos 44 anos, é mostrada na Figura 6. A timpanometria mostrou curvas "A" normais para ambas as orelhas, em todas as avaliações.

Todos os testes de emissões otoacústicas foram ausentes nas frequências de 2000 a 5000Hz bilateral, e o PEATE mais recente, realizado na intensidade de 90 dB NA, demonstrou presença de onda V bilateralmente, com diferença interaural menor que 0,3ms.

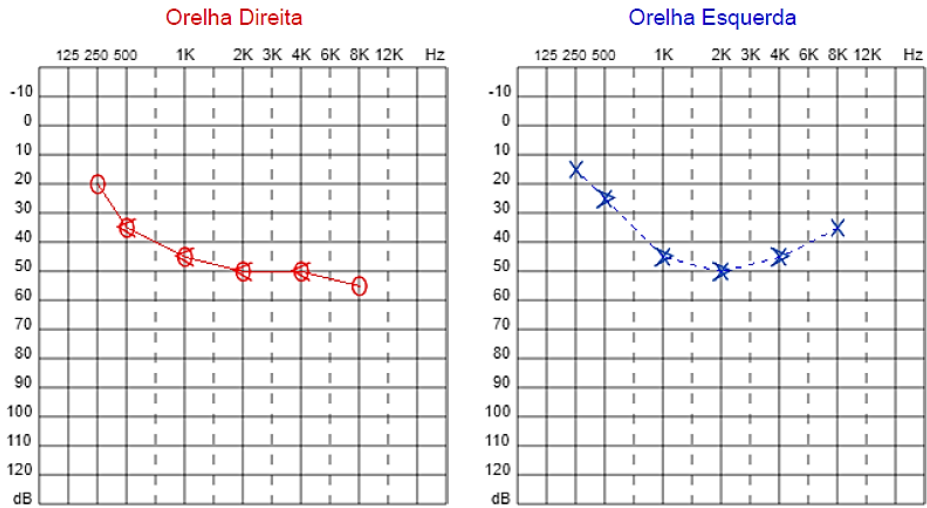


Figura 4. Audiometria do Paciente 1, aos 21 anos de idade.

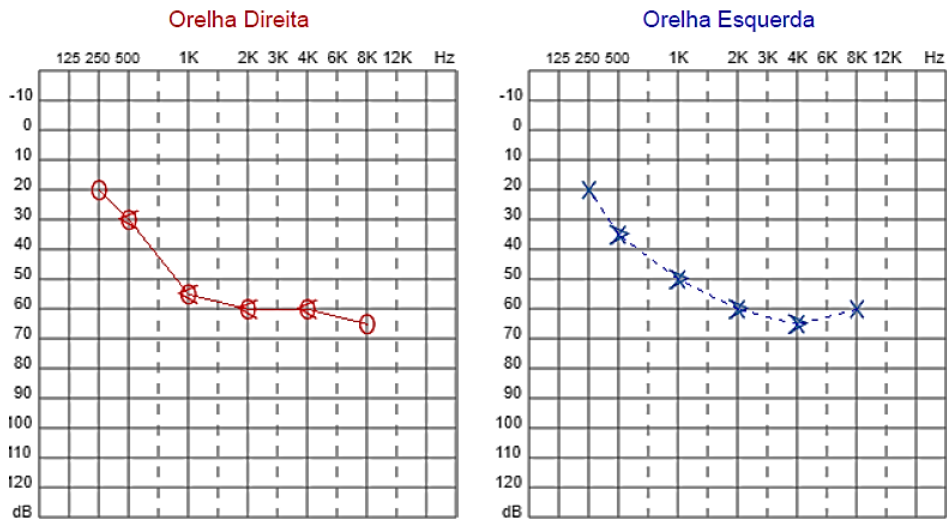


Figura 5. Audiometria do Paciente 1, aos 30 anos de idade.

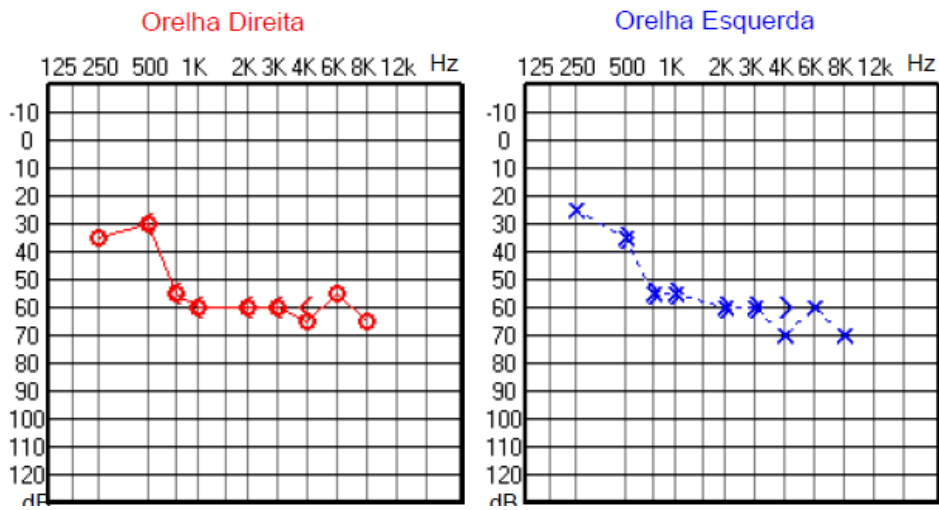


Figura 6. Audiometria do Paciente 1, aos 44 anos de idade.

5.2 Paciente 2

Paciente 2, sexo masculino, atualmente com 39 anos, irmão do paciente 1, apresentou-se aos 26 anos de idade, com história de fotofobia desde o nascimento, nistagmo desde os 6 meses. Apresentava retinite pigmentosa e obesidade desde a infância. Aos 2 meses de idade, foi diagnosticada cardiomiopatia dilatada, sem insuficiência cardíaca congestiva, tratado durante um ano, com resolução do quadro. Apresentava história de otite média recorrente desde a primeira infância, e evoluiu com disfunção hepática aos 20 anos de idade, mas não tinha sintomas pulmonares ou renais. Apesar de não ter diabetes e acantose nigricans, o paciente apresentava hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipogonadismo e hipotireoidismo.

Assim como ocorreu com o paciente 1, foram realizados exames audiológicos aos 6 anos de idade, que demonstraram perda auditiva neurossensorial bilateral, de caráter lentamente progressivo, conforme evidenciado em audiogramas seriados. As Figuras 7 e 8 mostram os resultados das audiometrias de tons puros nas idades de 11 e 26 anos, respectivamente. Sua avaliação audiométrica mais recente, realizada aos 39 anos, é mostrada na Figura 9, evidenciando uma perda auditiva do tipo neurossensorial de grau moderadamente severo, com configuração descendente bilateral. A timpanometria mostrou curvas “As” para ambas as orelhas, em todas as avaliações. Apresentou ausência de emissões otoacústicas produto de distorção nas frequências de 1500 a 6000Hz bilateral em última avaliação, e o PEATE mais recente, realizado na intensidade de 90 dB NA, demonstrou ausência de ondas I, III e V.

As análises genéticas dos pacientes 1 e 2 confirmaram a mutação no gene ALMS1 nos dois irmãos. Duas mutações heterozigotas foram identificadas no exon 10 de ALMS1 (c.7942C>T, Gln2648* e c.9163A>T, Lys3055*), confirmando o diagnóstico de síndrome de Alström (Figura 10). O heredograma é mostrado na Figura 11.

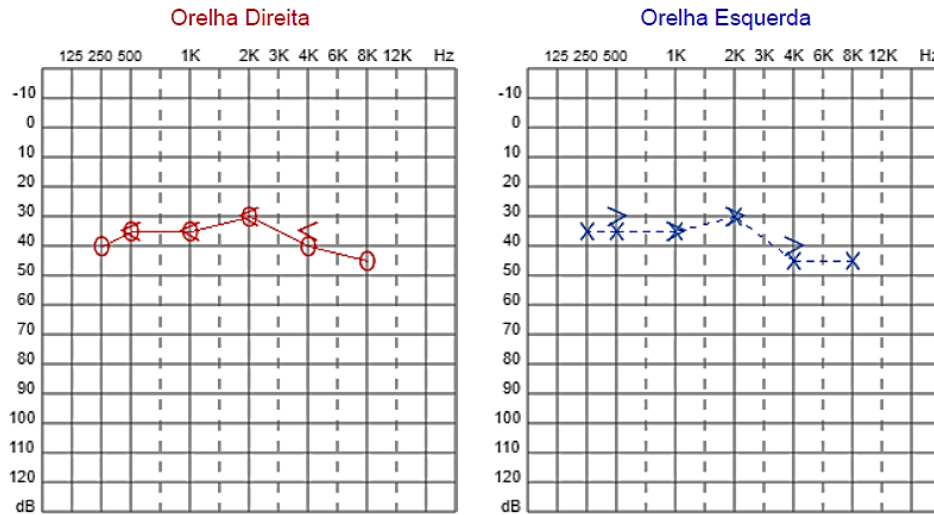


Figura 7. Audiometria do Paciente 2, aos 11 anos de idade.

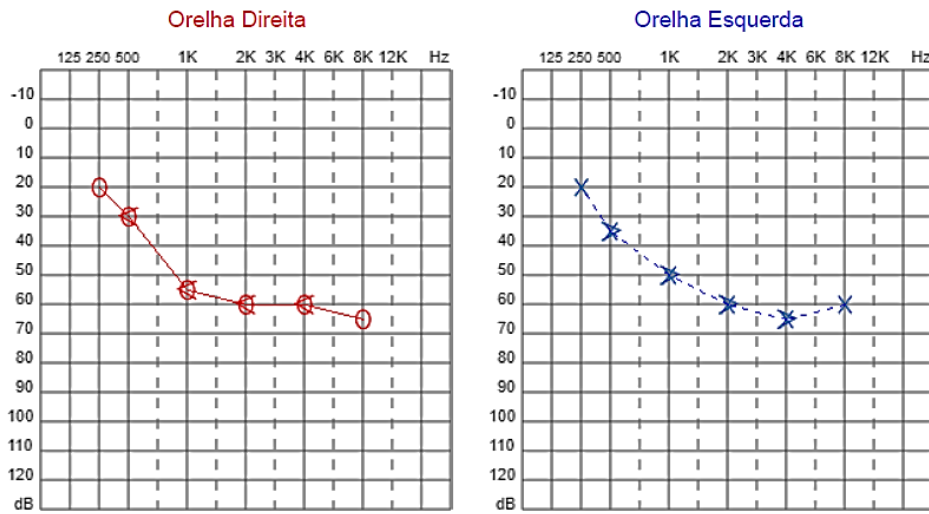


Figura 8. Audiometria do Paciente 2, aos 26 anos de idade.

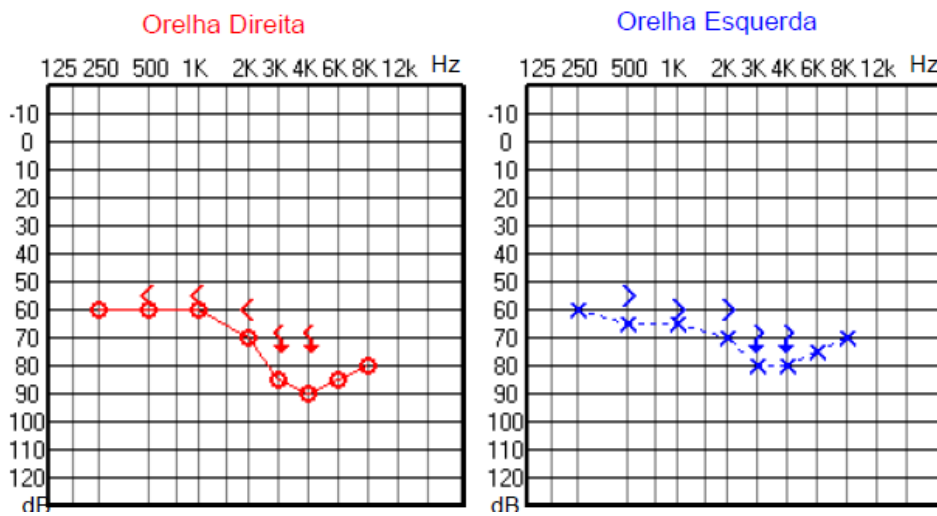


Figura 9. Audiometria do Paciente 2, aos 39 anos de idade.

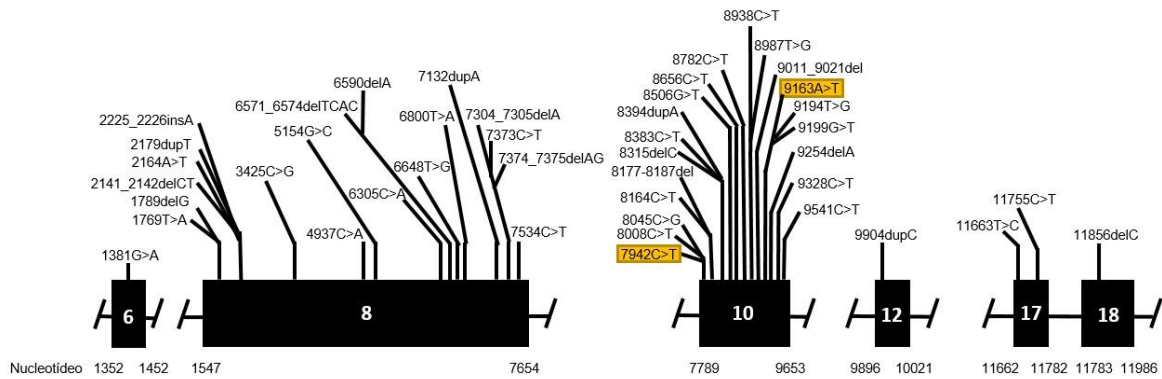


Figura 10. Mutação no gene ALMS1.

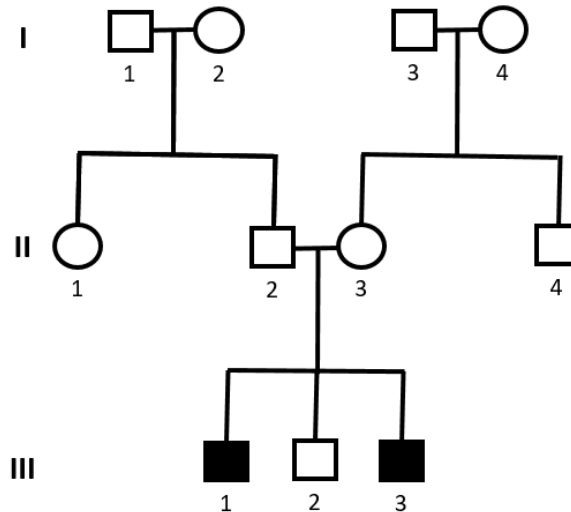


Figura 11. Heredograma mostrando os casos 1 e 2 com Síndrome de Alström (caso 1: III-1 e caso 2: III-3).

5.3 Paciente 3

Paciente 3, sexo feminino, apresentou-se aos 3 anos de idade. Nascida de parto cesáreo, às 40 semanas de uma gestação sem intercorrências, evoluiu com crises de cianose à amamentação aos 33 dias de vida, sendo diagnosticada miocardiopatia dilatada. Aos 2 anos de idade passou a apresentar nistagmo, quando foi feito o diagnóstico de Síndrome de Alström, e obesidade a partir dos 3 anos de idade. Avaliação audiológica aos 3 anos e 4 meses, através de audiometria realizada em campo livre com reforço visual (Figura 12), e aos 4 anos e 10 meses através de

audiometria condicionada infantil nas frequências de 500 a 4000 Hz (Figura 13), indicavam perda auditiva neurosensorial leve bilateral. A timpanometria mostrou curvas “A” normais para ambas as orelhas, assim como presença de EOAPD e EOAT em todas as avaliações. Na avaliação das respostas de potencial evocado auditivo de tronco encefálico, realizadas na intensidade de 80 dB NA, foram detectadas presença das ondas I, III e V, com latências absolutas e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V dentro do padrão de normalidade, em ambas as orelhas, sem diferença interaural significativa da latência absoluta da onda V e do interpico I-V. Aos 4 anos de idade foi diagnosticada com baixa visão, iniciando uso de lentes corretivas. Atualmente, aos 5 anos, apresenta-se com Índice de Massa Corporal (IMC) acima do percentil 97 para a idade, segundo curvas desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2007, que consideram os pontos de corte para sobrepeso e obesidade os percentis 85 e 97, respectivamente (42,43). Até o momento, não apresentou hiperinsulinemia, diabetes ou hipotireoidismo, bem como sintomas gastrintestinais, geniturinários ou respiratórios. Não há déficit cognitivo ou de linguagem, nem comportamentos de espectro autista.

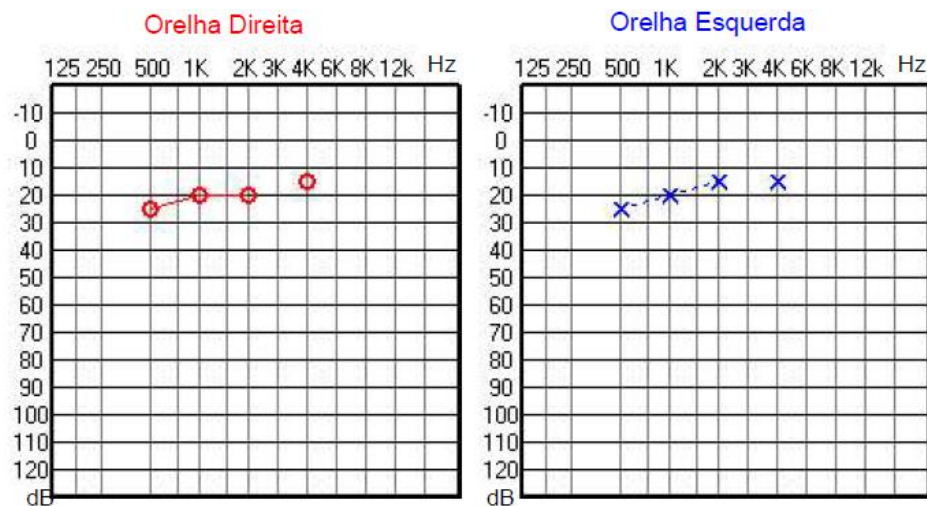


Figura 12. Audiometria do Paciente 3, aos 3 anos e 4 meses de idade.

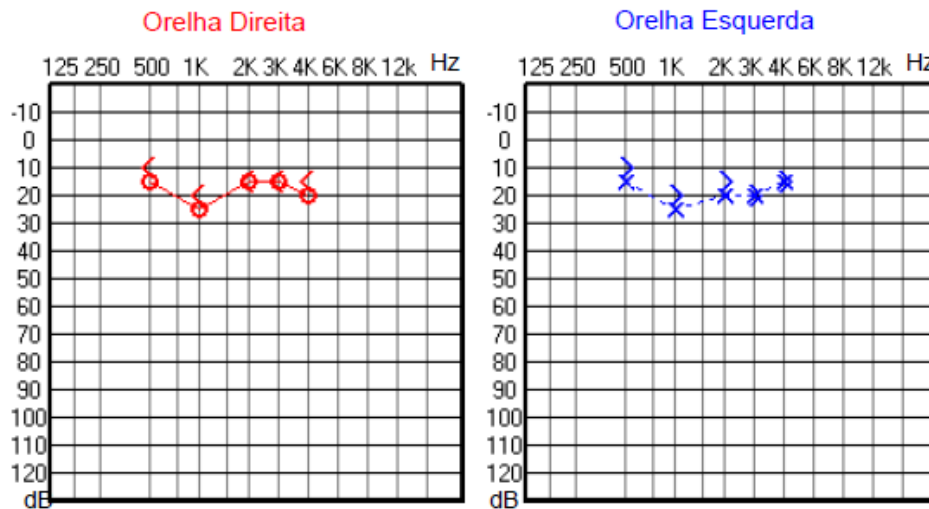


Figura 13. Audiometria do Paciente 3, aos 4 anos e 10 meses de idade.

5.4 Paciente 4

Paciente 4, sexo masculino, irmão do paciente 3, apresentou-se aos 1 ano e 3 meses de idade. Nascido de parto cesáreo, às 40 semanas de uma gestação sem intercorrências, evoluiu com discreta dispneia aos 2 meses de vida, sendo diagnosticada miocardiopatia dilatada, com posterior diagnóstico de Síndrome de Alström. Atualmente, aos dois anos de idade, apresenta-se com Índice de Massa Corporal (IMC) acima do percentil 97 para a idade, segundo curvas da OMS (42,43), sendo considerado portador de obesidade infantil. Genitores não notam hipoacusia, mas percebem alguns comportamentos de espectro autista, caracterizados por atraso na linguagem e no desenvolvimento global. Não apresentou, até o momento, nistagmo, hiperinsulinemia, diabetes, hipotireoidismo, e sintomas gastrintestinais, geniturinários ou respiratórios.

As Emissões Otoacústicas Transientes, realizada aos dois anos de idade, estavam presentes com boa amplitude, podendo-se afirmar a integridade das células ciliadas externas, e subentender que o limiar é melhor que 25 dB (Figura 14).

As análises genéticas dos pacientes 3 e 4 confirmaram a mutação no gene ALMS1 nos dois irmãos. Foram encontradas duas variantes em heterozigose no gene ALMS1: c.7447A>T, p.Lys2483* e c.10930C>T, p.Gln3644*, confirmando o diagnóstico de síndrome de Alström (Figura 15). Estas variantes, até onde sabemos,

não foram previamente descritas na literatura médica (44). O heredograma é mostrado na Figura 16.

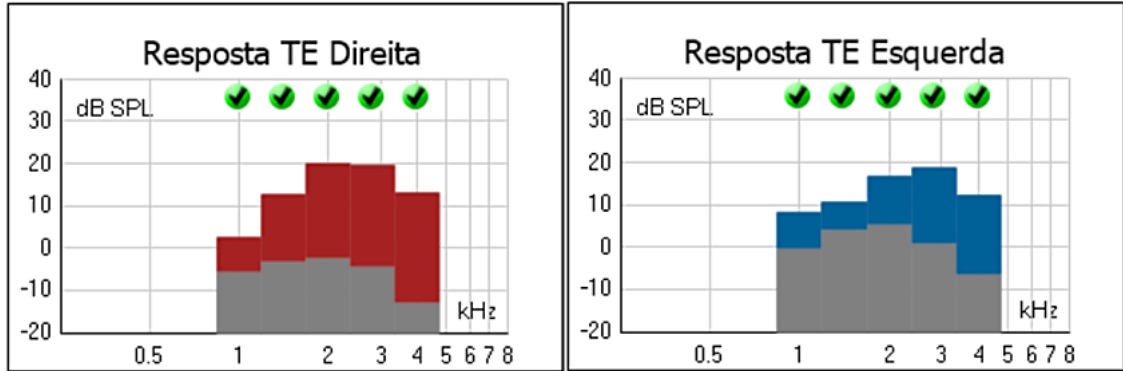


Figura 14. EOAT do Paciente 4, aos 2 anos de idade.

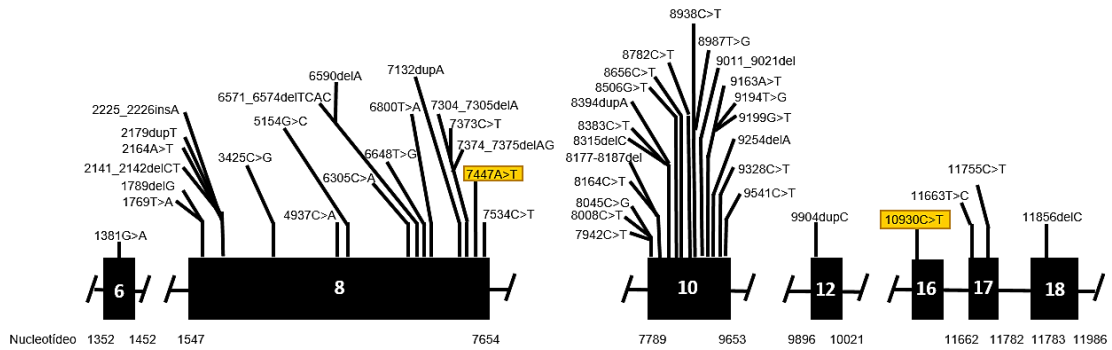


Figura 15. Mutação no gene ALMS1.

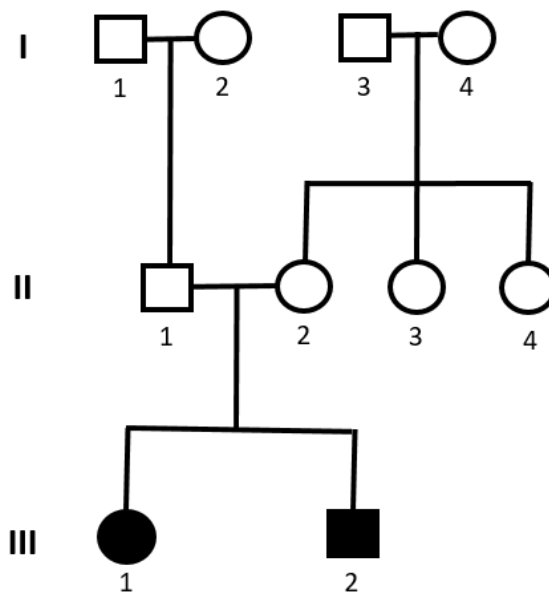


Figura 16. Heredograma mostrando os casos 3 e 4 com Síndrome de Alström (caso 3: III-1 e caso 4: III-2).

6 DISCUSSÃO

A surdez é a mais comum das deficiências sensoriais, e sabe-se que a perda auditiva neurossensorial na infância tem várias etiologias possíveis, incluindo causas não hereditárias, como as infecciosas, autoimunes, traumáticas e vasculares, e as hereditárias, que podem ser sindrômicas ou não sindrômicas, a depender da associação ou não, respectivamente, de outras alterações fenotípicas (45). As formas ditas sindrômicas são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos de surdez em crianças (45). A Síndrome de Alström faz parte deste grupo, com o paciente apresentando, dentre outras características fenotípicas, uma história de perda auditiva neurossensorial progressiva de início precoce.

O seu principal diagnóstico diferencial é a síndrome de Usher, que também se apresenta com perda auditiva de início precoce e progressão lenta, associada à perda visual (46). A associação com outras alterações fenotípicas na SA, como a presença de diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, hipogonadismo, hipotireoidismo, disfunção renal e hepática, bem como obesidade infantil, embora se manifestem de forma variável entre os pacientes afetados, podem auxiliar no diagnóstico diferencial destas duas entidades.

A análise genética molecular deve ser utilizada para confirmação diagnóstica. Embora atualmente não haja uma abordagem preventiva, é importante que a causa genética da deficiência auditiva neurossensorial seja estabelecida o quanto antes, com vistas ao aconselhamento familiar, ao manejo adequado de medicações apropriadas e aos ajustes sociais e educacionais que possam compensar as deficiências múltiplas (47).

Na nossa série de casos, quatro membros de duas famílias caucasianas não relacionadas foram avaliados. Dois membros de uma mesma família apresentaram perda auditiva neurossensorial bilateral lentamente progressiva a partir dos 6 anos de idade. Atualmente, aos 44 e aos 39 anos, estes pacientes apresentam perda auditiva neurossensorial moderada e moderadamente severa, respectivamente, e fazem uso de aparelho de amplificação sonora individual bilateralmente. A audição dos outros dois casos, irmãos de outra família, também foi avaliada. O paciente 3 passou a apresentar queixa auditiva aos 4 anos e 7 meses, sendo evidenciada perda auditiva neurossensorial leve bilateral desde os 3 anos e 4 meses de idade. O paciente 4, hoje

aos 2 anos, não apresenta déficit auditivo. Estes achados são condizentes com os resultados de Marshall et al. (4), que demonstraram que a perda auditiva neurossensorial pode ter início entre os 2 e 21 anos de idade nestes pacientes. Nos pacientes 1 e 2, as EOADP e EOAT estavam ausentes, com relação sinal/ruído abaixo do normal quando comparada a indivíduos normais, enquanto a timpanometria e o PEATE eram normais. Esses dados sugerem que a lesão causadora da perda auditiva é coclear, sendo compatíveis com o achado histopatológico de degeneração do órgão de Corti, publicado por Nadol et al (33).

Outros aspectos fenotípicos foram avaliados e comparados com os resultados de Marshall et al. (4) (Figura 16). Neste estudo, os autores encontraram que 98% dos pacientes apresentaram nistagmo, com início desde o nascimento até as 40 semanas de vida. Resultados similares foram encontrados nos pacientes 1 e 2 do presente estudo, nos quais o nistagmo teve início aos seis meses de idade. O paciente 3 desenvolveu nistagmo aos dois anos, enquanto o paciente 4 não apresenta esta manifestação até o momento. Quando avaliada a presença de hiperinsulinemia, Marshall observou que esta geralmente se desenvolve entre as idades de 18 meses e 4 anos (92%), enquanto diabetes mellitus costuma ocorrer entre 5 e 50 anos, com uma idade média de início aos 16 anos. No nosso estudo, 50% dos pacientes apresentaram hiperinsulinemia, com início apenas na fase adulta, e apenas um paciente (25%) possui diagnóstico de diabetes mellitus até o momento, com idade de início aos 27 anos.

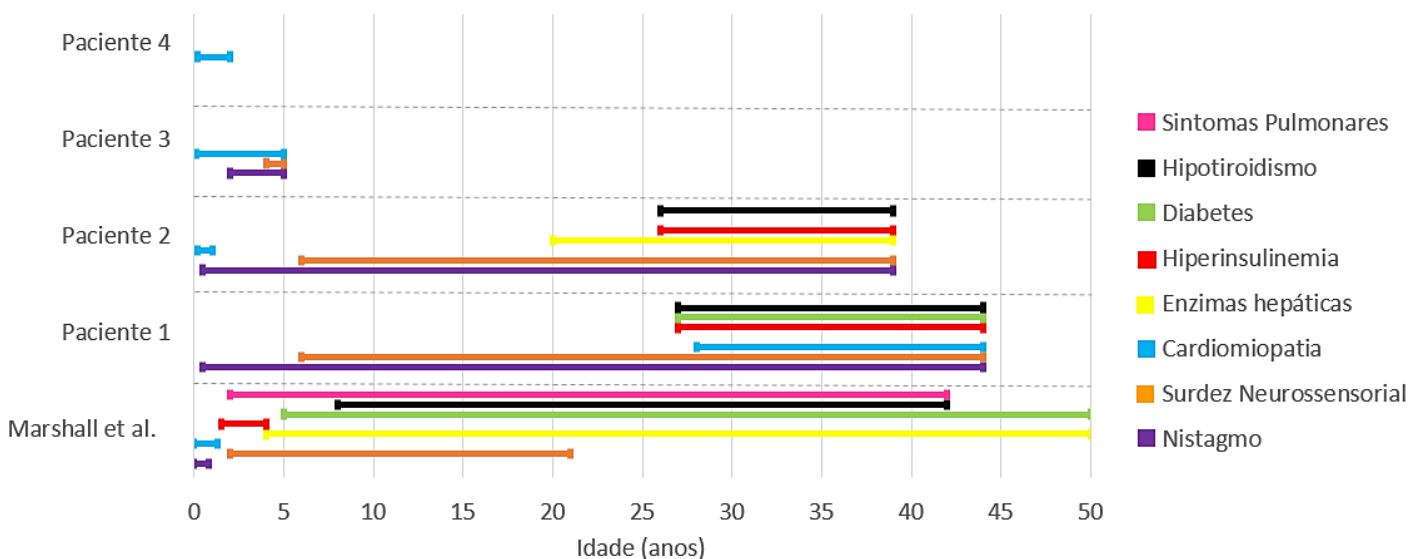


Figura 17. Faixa etária no início de cada quadro clínico da síndrome de Alström na coorte de Marshall et al. (4) em comparação aos quadros clínicos dos pacientes deste estudo.

A cardiomiopatia, um dos sintomas cardinais da SA, provavelmente tem sua prevalência subestimada, já que alguns bebês sucumbem à insuficiência cardíaca antes que o diagnóstico da síndrome de Alström seja feito. No estudo de Marshall et al. (4), 43% dos pacientes apresentaram cardiomiopatia infantil, com início entre 1 semana e 16 meses de vida, enquanto 18% desenvolveram cardiomiopatia dilatada tardiamente, entre 7 e 32 anos. No presente trabalho, foram encontrados três pacientes (casos 2, 3 e 4) que se apresentaram com cardiomiopatia infantil, e apenas um paciente (caso 1) com desenvolvimento de cardiomiopatia apenas na idade adulta, aos 28 anos. Estes achados estão de acordo com aqueles encontrados por Marshall et al. (4), e outros relatos da literatura (5,12,19,25).

O hipotireoidismo ocorre em 20 a 30% dos pacientes com AS (4,48), com idade de início variando entre 8 e 42 anos de idade, segundo Marshall et al. (4). A ocorrência de hipotireoidismo nos nossos pacientes também foi concordante com a literatura, com dois pacientes (casos 1 e 2) apresentando esta alteração aos 27 e 26 anos de idade, respectivamente. A elevação de transaminases hepáticas pode ocorrer em variados graus na AS (31), e a gravidade da doença hepática nestes pacientes é significativamente maior em comparação a controles igualmente obesos (48). Diferentemente de Marshall et al. (4), que encontraram elevação dos níveis de transaminases hepáticas já aos 4 anos de idade em 89 (92%) de 97 pacientes, no nosso estudo encontramos alteração hepática em apenas um paciente (caso 2), com início aos 20 anos de idade.

O envolvimento pulmonar varia em gravidade, desde infecções respiratórias superiores e inferiores frequentes até fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar (31). Sintomas pulmonares são relatados em cerca de 50% dos pacientes (4,13), com faixa etária de início entre 2 e 42 anos (4). Dentre os casos deste estudo, no entanto, nenhum paciente apresentou sintomas pulmonares até o momento. Todos os pacientes deste estudo estão sob acompanhamento multidisciplinar, de acordo com as manifestações clínicas que apresentam, com consultas periódicas com as equipes de otorrinolaringologia, endocrinologia, cardiologia, oftalmologia, dentre outras, e utilização de medicações específicas para cada alteração clínica apresentada.

Sabendo-se que a Síndrome de Alström é uma doença complexa que acomete diversos sistemas orgânicos, com desdobramento gradual dos fenótipos, percebe-se a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico precocemente. A variabilidade de

apresentação clínica, mesmo em pacientes de uma mesma família, que carregam a mesma mutação, sugere que modificadores genéticos ou ambientais desconhecidos provavelmente interagem com ALMS1. Neste sentido, o conhecimento aprofundado de novos casos diagnosticados, e o relato de novas mutações associadas à síndrome, tornam-se fundamentais para auxiliar na compreensão clara da patogênese desta rara doença, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida dos pacientes com síndrome de Alström.

7 CONCLUSÃO

A análise da evolução audiológica de pacientes portadores de Síndrome de Alström familiar demonstrou a ocorrência de perda auditiva neurossensorial bilateral lentamente progressiva, com início ainda na primeira infância, porém com triagem auditiva neonatal sem alterações, fato que reforça a necessidade de acompanhamento audiológico ao longo do desenvolvimento destes pacientes. No presente estudo, também foram identificadas duas mutações heterozigóticas no gene ALMS1 em dois pacientes de uma mesma família. As duas variantes encontradas não foram previamente descritas na literatura, o que expande o espectro de variantes ALMS1 na Síndrome de Alström.

8 REFERÊNCIAS

1. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the laurence-moon-bardet-biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* 1959;129:1-35.
2. Marshall JD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SF, Dinwiddie D, et al. Alström Syndrome: Mutation Spectrum of ALMS1. *Human Mutation* [Internet]. 2015 May 18 [cited 2019 Nov 25];36(7):660–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fhumu.22796>.
3. Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits. *Journal of Molecular Medicine.* 2018 Nov 12;97(1):1–17.
4. 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. *Archives of Internal Medicine.* 2005 Mar 28;165(6):675.
5. Etheridge T, Kellom ER, Sullivan R, Ver Hoeve JN, Schmitt MA. Ocular evaluation and genetic test for an early Alström Syndrome diagnosis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* 2020 Dec;20:100873.
6. 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. *Nature Genetics.* 2002 Apr 8;31(1):79–83.
7. Collin GB, Marshall JD, Boerkoel CF, Levin AV, Weksberg R, Greenberg J, et al. Alström syndrome: further evidence for linkage to human chromosome 2p13. *Human Genetics.* 1999 Nov 15;105(5):474–9.
8. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nature Genetics.* 2002 Apr 8;31(1):74–8.
9. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Alström Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018;179–80.
10. Lindsey S, Brewer C, Stakhovskaya O, Kim HJ, Zalewski C, Bryant J, et al. Auditory and otologic profile of Alström syndrome: Comprehensive single center data on 38 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2017 Jun 1;173(8):2210–8.

11. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alstrom Syndrome: Genetics and Clinical Overview. *Current Genomics* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2019 Nov 10];12(3):225–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137007/>
12. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DSI, Taylor JFN. Alström syndrome. *Ophthalmology*. 1998 Jul;105(7):1274–80.
13. 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. *Human Mutation*. 2007 Nov;28(11):1114–23.
14. Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):49.
15. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M, Cramb R, Steeds R, Williams K, et al. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alström syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2014 Feb;57(2-3):71–5.
16. Casey J, McGettigan P, Brosnahan D, Curtis E, Treacy E, Ennis S, et al. Atypical Alstrom syndrome with novel ALMS1 mutations precluded by current diagnostic criteria. *European Journal of Medical Genetics*. 2014 Feb;57(2-3):55–9.
17. Astuti D, Sabir A, Fulton P, Zatyka M, Williams D, Hardy C, et al. Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Human Mutation*. 2017 Jun 1;38(7):764–77.
18. Gatticchi L, Miertus J, Maltese PE, Bressan S, De Antoni L, Podracká L, et al. A very early diagnosis of Alström syndrome by next generation sequencing. *BMC Medical Genetics*. 2020 Sep 1;21(1).
19. Taşdemir S, Güzel-Ozantürk A, Marshall J, Collin G, Özgül R, Narin N, et al. Atypical presentation and a novel mutation in ALMS1: implications for clinical and molecular diagnostic strategies for Alström syndrome. *Clinical Genetics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Nov 14];83(1):96–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.2012.01883.x>
20. Malm E. Full-Field Electroretinography and Marked Variability in Clinical Phenotype of Alström Syndrome. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Jan 1;126(1):51.
21. Saadah OI, Banaganapalli B, Kamal NM, Sahly AN, Alsufyani HA, Mohammed A, et al. Identification of a Rare Exon 19 Skipping Mutation in ALMS1 Gene in Alström

Syndrome Patients From Two Unrelated Saudi Families. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Apr 26;9.

22. Sanyoura M, Woudstra C, Halaby G, Baz P, Senée V, Guillausseau P-J, et al. A novel ALMS1 splice mutation in a non-obese juvenile-onset insulin-dependent syndromic diabetic patient. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Mar 13];22(1):140–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865412/>

23. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Düzenli S, Marshall RP, Candan Ş, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *Journal of Human Genetics* [Internet]. 2014 Oct 9 [cited 2019 Nov 14];60(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhg201485>

24. Aldahmesh MA, Abu-Safieh L, Khan AO, Al-Hassnan ZN, Shaheen R, Rajab M, et al. Allelic heterogeneity in inbred populations: The Saudi experience with Alström syndrome as an illustrative example. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009 Mar 12;149A(4):662–5.

25. Bond J. The importance of seeking ALMS1 mutations in infants with dilated cardiomyopathy. *Journal of Medical Genetics*. 2005 Feb 1;42(2):e10–0.

26. Zhou C, Xiao Y, Xie H, Liu S, Wang J. A novel variant in ALMS1 in a patient with Alström syndrome and prenatal diagnosis for the fetus in the family: A case report and literature review. *Molecular Medicine Reports*. 2020 Jul 31.

27. 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 Apr 26;54(5):1581–7.

28. Collin GB, Cyr E, Bronson R, Marshall JD, Gifford EJ, Hicks W, et al. Alms1-disrupted mice recapitulate human Alström syndrome. *Human Molecular Genetics* [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2021 Apr 13];14(16):2323–33. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/14/16/2323/675653?login=true>

29. Favaretto F, Milan G, Collin GB, Marshall JD, Stasi F, Maffei P, et al. GLUT4 Defects in Adipose Tissue Are Early Signs of Metabolic Alterations in Alms1GT/GT, a Mouse Model for Obesity and Insulin Resistance. Eckel J, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Oct 9 [cited 2019 Oct 22];9(10):e109540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192353/>

30. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström Syndrome. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2020 Jul 15];15(12):1193–202. Available from: <https://www.nature.com/articles/5201933>

31. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
32. Jagger D, Collin G, Kelly J, Towers E, Nevill G, Longo-Guess C, et al. Alström Syndrome protein ALMS1 localizes to basal bodies of cochlear hair cells and regulates cilium-dependent planar cell polarity. *Human Molecular Genetics*. 2010 Nov 11;20(3):466–81.
33. Nadol Jr JB, Marshall JD, Bronson RT. Histopathology of the Human Inner Ear in Alström's Syndrome. *Audiology and Neurotology*. 2015;20(4):267–72.
34. Gheller F, Gallo S, Trevisi P, Caserta E, Dassie F, Maffei P, et al. Cochlear Implants in Alström Syndrome. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2020 Feb 5;129(8):833–7.
35. Hill RG, Dwyer K, Tirino J, Whitley M. Cochlear implantation and mastoid obliteration in a patient with Alström Syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020 May;132:109894.
36. Shurygina MF, Parker MA, Schlechter CL, Chen R, Li Y, Weleber RG, et al. A case report of two siblings with Alstrom syndrome without hearing loss associated with two new ALMS1 variants. *BMC Ophthalmology*. 2019 Dec;19(1).
37. Baig S, Veeranna V, Bolton S, Edwards N, Tomlinson JW, Manolopoulos K, et al. Treatment with PBI-4050 in patients with Alström syndrome: study protocol for a phase 2, single-Centre, single-arm, open-label trial. *BMC Endocrine Disorders*. 2018 Nov 26;18(1).
38. Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica*. 4^o ed. São Paulo: Cortez Editora; 1993.
39. Figueiredo MS. *Emissões Otoacústicas e Bera (Coleção CEFAC)*. São Paulo: Pulso Editora; 2003.
40. Gorga MP, Stover L, Neely ST, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence for clinical distortion product otoacoustic emission measurements. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1996 Aug;100(2):968–77.
41. Hood LJ. *Clinical Applications of the auditory brainstem response*. San Diego, CA: Singular Publishing Group, Inc; 1998.

42. Body mass index-for-age (BMI-for-age) [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>.
43. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*. 2007 Jan 2;95:76–85.
44. The ALMS1 gene homepage - Global Variome shared LOVD [Internet]. databases.lovd.nl. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ALMS1>.
45. Associação Brasileira De. *Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico facial da ABORL-CCF*. Elsevier Editora Ltda; 2017..
46. Bahmad F Jr., Costa CS, Teixeira MS, Barros-Filho J, Viana LM, Marshall J. Familial Alström syndrome: a rare cause of bilateral progressive hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;99-104.
47. Welsh LW. Alström Syndrome: Progressive Deafness and Blindness. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2007 Apr;116(4):281–5.
48. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu C-Y, Reynolds JC, Turkbey E, Turkbey IB, et al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alström Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Apr 27;103(7):2707–19.