



Regione Lombardia
Sanità

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

ALBINISMO

(malattia afferente al gruppo dei difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi)

Codice di esenzione RCG040

Definizione

L'albinismo è una patologia genetica rara associata a ipopigmentazione generale e a specifiche alterazioni oculari, quali transilluminazione iridea, fondo ipopigmentato, difetti refrattivi, ipoplasia maculare e del nervo ottico, fotofobia, nistagmo, strabismo e ridotta acuità visiva. È caratterizzato da assenza o riduzione della biosintesi della melanina e comprende differenti forme dovute a difetti distinti del pathway di biosintesi della melanina. Può essere classificata come albinismo oculocutaneo (*Oculo-Cutaneous Albinism - OCA*) a trasmissione autosomica recessiva e albinismo oculare (*Ocular Albinism - OA*) a segregazione X-linked recessiva.

L'albinismo oculocutaneo è un gruppo di patologie causate da una completa o parziale riduzione della biosintesi della melanina nei melanociti. Attualmente si conoscono 7 diverse forme di albinismo oculocutaneo (OCA1-7) causate da mutazioni in geni diversi. Le alterazioni molecolari impediscono il corretto funzionamento, smistamento e traffico delle rispettive proteine, con conseguente mancata produzione di melanina e/o maturazione dei melanosomi.

Il fenotipo albino è inoltre presente in alcune sindromi tra cui la sindrome di Hermansky-Pudlak (Hermansky-Pudlak Syndrome - HPS; codice di esenzione RN0920) la cui manifestazione clinica nei primi anni di vita è sovrapponibile a quella dell'albinismo oculocutaneo. Questa sindrome è tipicamente associata ad alterata funzionalità piastrinica e a tendenza emorragica. Ad oggi, sono noti 10 tipi differenti di HPS (HPS1-10) causati da mutazioni nei rispettivi geni.

Altre forme sindromiche molto rare presentano il fenotipo albino, quali la sindrome di Griscelli (afferente al gruppo delle immunodeficienze primarie, codice di esenzione RCG160) associata ad anomalie neurologiche ed immunologiche, epatosplenomegalia e ricorrenti infezioni, e la sindrome di Chediak-Higashi, caratterizzata da albinismo parziale associato ad immunodeficienza (codice di esenzione specifico RD0060).

Epidemiologia

La rarità della malattia, la mancanza di un registro nazionale e la frequenza di diagnosi inesatte, fino a pochi anni fa hanno reso difficile valutare l'incidenza dell'albinismo. I lavori epidemiologici in merito sono pochi.

L'incidenza media mondiale si aggira intorno a 1/17.000 (Grønskov K, 2007) con un range che può variare da 1:10.000-20.000 (Montoliu L, 2013).

La prevalenza delle diverse forme varia in modo considerevole nelle popolazioni. Questo può essere spiegato dalle mutazioni trovate nei differenti geni e dal fatto che può essere difficile distinguere clinicamente i diversi sottotipi di albinismo tra il normale spettro di pigmentazione (Grønskov K, 2007). Mentre i primi quattro tipi (OCA1-4) coprono più dell'80% dei casi, le tre forme di più recente descrizione non hanno ancora

frequenze descritte a livello mondiale.

La prevalenza della forma OCA1, causata da mutazioni nel gene TYR, è circa di 1:40.000 nella maggior parte della popolazione e si manifesta approssimativamente nel 40% dei pazienti affetti da OCA di tutto il mondo (Grønskov K, 2014).

L'albinismo oculocutaneo di tipo 2 (OCA2), causato da mutazioni nel gene OCA2, ha una prevalenza di circa 1:36.000 nella popolazione europea, ma nella popolazione africana è la forma più frequente, con una prevalenza di circa 1:10.000 tra gli Afro-Americani. In alcune aree del Sud dell'Africa, probabilmente a causa di alti tassi di consanguineità, la frequenza è circa 1:3.900 (Grønskov K, 2014).

La forma OCA3, conosciuta anche come forma "*rufous*" per il caratteristico colore rosso dei capelli, è causata da mutazioni nel gene TYRP1 ed ha un'incidenza nella popolazione Africana di 1/8.500, ma è molto rara nella popolazione Caucasica e Asiatica.

La forma OCA4, causata da mutazioni nel gene SLC45A2, rappresenta la forma più comune di albinismo oculocutaneo in Giappone, con un'incidenza di circa il 24% di tutti i casi OCA (Rooryck C, 2008), mentre nella popolazione di origine europea l'incidenza scende al 5-8%. Inoltre, risulta essere la terza forma di albinismo più frequente nella nostra popolazione dopo OCA1 e OCA2 (Rooryck C, 2008; Mauri L, 2013).

Nel 2012, in una grande famiglia Pakistana con un alto grado di consanguineità, è stato mappato il locus OCA5 in posizione 4q24 (Kausar T, 2013). Ad oggi il gene causativo di questa forma di albinismo oculocutaneo non è ancora stato individuato e quindi non esiste una prevalenza nella popolazione generale.

L'albinismo oculocutaneo di tipo 6 (OCA6) è causato da mutazioni nel gene SLC24A5 (Wei AH, 2013) e, ad oggi, la sua frequenza sembra essere di circa l'1% nella popolazione caucasica (Veniani E, 2016).

Il gene C10orf11 (OCA7) è stato identificato nel 2013 in soggetti albinici delle Isole Faroe ed in un solo paziente danese (Grønskov K, 2013) e per il momento non ci sono dati relativi a popolazioni diverse.

L'albinismo oculare è una forma di albinismo caratterizzata da ipomelanosi oculare a cui sono associate specifiche anomalie del sistema ottico. L'albinismo oculare di tipo 1 (OA1), noto anche come OA di tipo Nettleship-Falls, è la forma più comune.

La forma OA1, causata da mutazioni nel gene GPR143 (Schiaffino MV, 1995), presenta una segregazione X-linked recessiva e ha una prevalenza di 1:50.000 negli USA (King RA, 2001).

Fisiologia

Il fenotipo clinico dell'albinismo è molto eterogeneo, con manifestazioni oculari e/o cutanee che a volte possono non essere specifiche esclusive di questa patologia.

I geni alla base dell'albinismo codificano per proteine coinvolte nei processi di biosintesi della melanina che avviene all'interno dei melanosomi.

La melanina è un pigmento contenuto all'interno dei melanociti. Tipicamente è composto da due copolimeri: l'eumelanina, di colore nero o marrone, e la feomelanina, di colore giallo o rosso. Oltre ad essere responsabile della colorazione della cute, dei peli e dell'iride, la melanina agisce anche come barriera contro le radiazioni ionizzanti e come agente anti-radicali liberi.

I melanociti sono cellule dendritiche specializzate nella sintesi di melanina. Derivano dalle cellule della cresta neurale che, durante lo sviluppo embrionale, si formano a partire dall'ectoderma e dal margine del tubo neurale in formazione. Le cellule della cresta neurale sono cellule pluripotenti, in grado di dare origine a gran parte del sistema nervoso periferico, alle ossa craniofacciali, alle cartilagini e ai melanociti. Il tipo di differenziazione a cui andranno incontro queste cellule dipende dalla sede di migrazione che raggiungeranno. La differenziazione in melanociti è associata con la migrazione dorso laterale, anche se esiste una frazione di melanociti provenienti dalla migrazione ventrale.

I melanociti si trovano nell'epidermide, nei bulbi piliferi, nella membrana uveale oculare e nell'epitelio pigmentato dell'iride e della retina. La loro modalità di sviluppo e di differenziazione morfologica differisce tra i tessuti cutanei e oculari. Infatti, i melanociti dell'epidermide, dei peli e dei capelli producono melanosomi contenenti melanina che verranno trasportati nei cheratinociti, mentre i melanociti dell'uvea e delle cellule

epiteliali pigmentate oculari normalmente non rilasciano i loro melanosomi. Quindi, la melanogenesi nei melanociti della pelle e dei capelli dura tutta la vita, mentre a livello delle cellule epiteliali pigmentate oculari è transiente.

Nell'epitelio pigmentato retinico (EPR), che deriva dal neuro ectoderma, la melanogenesi inizia dalla terza o quarta settimana di gestazione e sembrerebbe terminare nei primi mesi di vita.

Nell'uvea, che deriva dalle cellule della cresta neurale, i melanociti si sviluppano verso la ventesima settimana di gestazione e continuano a produrre melanina per molti anni. Questi melanociti sono responsabili della pigmentazione dello stroma irideo e della coroide che avviene nel periodo post-natale. La sintesi e il deposito di melanina avvengono nei melanosomi, organelli specializzati localizzati all'interno dei melanociti. I melanosomi presenti nell'epidermide, nei peli, nei capelli e nell'uvea hanno una forma tipicamente ellissoidale e misurano mediamente 0.7 μm x 0.3 μm , con una dimensione massima di circa 1.3 μm .

Patogenesi

Albinismo oculocutaneo di tipo 1 (OCA1)

L'albinismo oculocutaneo di tipo 1 (OCA1) è causato da mutazioni nel gene TYR, localizzato sul cromosoma 11q14.2 (Tomita Y, 1989).

Il gene è composto da 5 esoni con una lunghezza di 65 kb di DNA genomico e codifica per la tirosinasi, una proteina di 529 aminoacidi.

La tirosinasi è un enzima che catalizza i primi due steps nel *pathway* della biosintesi della melanina, convertendo la tirosina in L-3,4-diidrossifenilalanina (L-DOPA) e la successiva reazione di ossidazione della L-DOPA a DOPAchinone.

Esistono due sottotipi OCA1 clinicamente distinti in base all'effetto delle mutazioni in TYR:

- OCA1A è generalmente considerata una forma grave, dovuta alla perdita completa dell'attività tirosinasi. I pazienti OCA1A, non sintetizzando melanina per tutta la vita, presentano un quadro clinico che è identico in tutti i gruppi etnici e in tutte le età: cute bianca, capelli, ciglia e sopracciglia bianchi ed iridi fortemente depigmentate, spesso rosse.

- OCA1B, forma meno grave, è caratterizzata da mutazioni che non aboliscono completamente l'attività della tirosinasi, permettendo accumuli da minimi a moderati di melanina cutanea e oculare nel corso della vita. Le iridi sono meno depigmentate e possono arrivare ad essere di colore blu-verde.

I difetti oculari associati all'OCA1 sono comuni ad entrambi i sottotipi OCA1A e OCA1B e la gravità dell'ipovisione è associata al grado di ipopigmentazione.

In letteratura, inoltre, viene descritta anche una forma di OCA1 temperatura-sensibile (OCA1-TS) caratterizzata da diminuita attività tirosinasi a 37°C e che può causare una pigmentazione più marcata nelle zone più fredde del corpo (gambe, braccia e petto) e una ipopigmentazione nelle zone più vascolarizzate (ascelle, pube e cuoio capelluto).

Albinismo oculocutaneo di tipo 2 (OCA2)

Il fenotipo OCA2 è causato da mutazione nel gene OCA2, localizzato nella regione 15q11.2-q12 e composto da 24 esoni, di cui 23 codificanti. Ha una lunghezza di 345 kb e codifica per la proteina P, composta da 838 aminoacidi (Rinchik EM, 1993). La proteina P è una proteina integrale di membrana di 110-kDa che si trova nei melanosomi, ed è composta da 12 domini transmembrana (Grønskov K, 2007). Agisce come precursore della sintesi della melanina all'interno dei melanociti e risulta implicata con le sue diverse varianti polimorfiche nelle differenze del colore della pelle tra le diverse etnie. Sono state ipotizzate diverse funzioni per questa proteina, tra le più importanti, il suo possibile ruolo come trasportatore e stabilizzatore della tirosina nei melanosomi e il suo coinvolgimento nella generazione e mantenimento del corretto pH melanosomale. Le mutazioni nel gene possono portare a un disturbo della pigmentazione, alterando la quantità di tirosina disponibile all'interno dei melanosomi o la funzione della tirosinasi.

Il fenotipo dei soggetti OCA2 ha uno spettro ampio, che varia da una minima ad una moderata pigmentazione dei capelli, della cute e dell'iride. Negli Africani e negli Afro-americani questo fenotipo è conosciuto come Brown OCA (BOCA).

Una tipica delezione genica di 2,7 kb del gene OCA2, comprendente l'esone 7, rappresenta la maggior causa dei casi di albinismo in Sud Africa, Tanzania, Cameroon, Zimbabwe e altre regioni dell'Africa subsahariana. È stato stimato che tale delezione si manifesta nel 25-50% degli Afro-americani mutati OCA2 e in circa l'80% dei Sud Africani, Tanzaniani e neri Africani sub sahariani (Durham-Pierre D, 1996).

Albinismo oculocutaneo di tipo 3 (OCA3)

L'Albinismo Oculocutaneo di tipo 3 (OCA3) è causato da mutazioni nel gene TYRP1, localizzato sul cromosoma 9p23. Questo gene ha una lunghezza di 17 kb di DNA genomico ed è composto da 8 esoni che codificano per l'enzima Tyrp1 (tyrosinase-related protein 1), composta da 536 aminoacidi (Box NF, 1998). Questa proteina risulta essere la proteina più abbondante all'interno dei melanosomi e melanociti.

Tyrp1 è coinvolto nella via di biosintesi della melanina e catalizza l'ossidazione dell'acido 5,6-diidrossindolo-2-carbossilico (DHICA) in melanina. Inoltre, questa proteina esiste sottoforma di un complesso ad alto peso molecolare, conosciuto come "complesso melanogenico", associato alla tirosinasi e a Dct (Tyrp2). Tyrp1 gioca un ruolo fondamentale nello stabilizzare la tirosinasi all'interno del complesso e nel regolare indirettamente la produzione basale di melanina.

Albinismo oculocutaneo di tipo 4 (OCA4)

Mutazioni nel gene SLC45A2 (Solute carrier family 45 member 2), causano albinismo oculocutaneo di tipo 4 (OCA4). Questo gene, lungo approssimativamente 40 kb e costituito da 7 esoni, codifica per una proteina associata a un trasportatore di membrana (MATP) di 530 aminoacidi, contenente 12 domini transmembrana (Newton JM, 2001).

Diversi studi hanno mostrato che la proteina MATP gioca un ruolo importante nella pigmentazione e probabilmente agisce come un trasportatore di membrana nei melanociti per il corretto processamento e traffico delle proteine melanosomali Tyr, Tyrp1 e Dct (Tyrp2) dal sistema trans-Golgi allo stadio II dei melanosomi; agirebbe quindi indirettamente sulla corretta maturazione melanosomale. Mutazioni in SLC45A2 causano un malfunzionamento della tirosinasi.

Il fenotipo clinico mostra un certo grado di eterogeneità per cui, per una corretta diagnosi differenziale, è necessario ricorrere al test di genetica molecolare. Infatti, negli individui OCA4 la pigmentazione è molto simile a quella degli individui OCA1 con capelli che presentano alla nascita una quantità minima di pigmento.

Albinismo oculocutaneo di tipo 5 (OCA5)

Recentemente, mediante studi di linkage effettuati su una numerosa famiglia consanguinea Pakistana, è stato scoperto un nuovo locus responsabile del fenotipo OCA5, localizzato sul cromosoma 4 in posizione q24. I pazienti presentano caratteristiche cliniche e fenotipiche dell'Albinismo Oculocutaneo: nistagmo, fotofobia, ipoplasia foveale, capelli chiari e pelle chiara.

L'analisi molecolare, tuttavia, non ha ancora identificato il gene coinvolto nella forma OCA5 (Kausar T, 2013; Montoliu L, 2013).

Albinismo oculocutaneo di tipo 6 (OCA6)

L'Albinismo Oculocutaneo di tipo 6 (OCA6) è causato da mutazioni nel gene SLC24A5 (Solute Carrier family 24, member 5), localizzato sul cromosoma 15q21.1 (Wei AH, 2013). Il gene è composto da 9 esoni con una lunghezza di 46kb di DNA genomico e codifica la proteina NCKX5, di 43 kDa e composta da 500 aminoacidi (Mondal M, 2012), che rientra nel network trans-Golgi e funziona da scambiatore putativo di cationi regolando la melanogenesi.

L'OCA6 presenta un'eterogeneità fenotipica del colore dei capelli, che può variare dal biondo chiaro al castano scuro.

Albinismo oculocutaneo di tipo 7 (OCA7)

L'Albinismo Oculocutaneo di tipo 7 (OCA7) è causato da mutazioni nel gene C10orf11, localizzato sul cromosoma 10q22.2-q22.3. Questo gene codifica per una proteina di 198 aminoacidi con un ruolo rilevante nella differenziazione dei melanociti (Martinez-Garcia M, 2013).

I pazienti OCA7 presentano scarsa pigmentazione, nistagmo e transilluminazione iridea (Gronskov K, 2013).

Albinismo oculare (OA)

L'albinismo Oculare di tipo 1 (OA1), noto anche come OA di tipo Nettleship-Falls, è la forma più comune.

L'OA è caratterizzato da ipomelanosi oculare a cui sono associate specifiche anomalie del sistema ottico tipiche dell'albinismo.

L'OA1 è causato da mutazioni nel gene GPR143. Questo gene è espresso nella pelle e nelle cellule dell'epitelio pigmentato della retina. Ha una lunghezza di circa 40 kb di DNA genomico, è localizzato sul cromosoma Xp22.3 ed è composto da nove esoni.

Il gene codifica per un recettore associato ad una proteina G (GPCR) che si trova nella membrana dei melanosomi (Schiaffino MV, 1999), con la porzione N-terminale localizzata nel lume dei melanosomi e la porzione C-terminale nel citosol. Questa proteina è conosciuta solo come GPCR intracellulare e questa via di traduzione del segnale è coinvolta nella regolazione della biogenesi e della crescita dei melanosomi (Cortese K, 2005). Il ligando della proteina OA1 è L-DOPA, che è il prodotto dei primi due steps della biosintesi della melanina.

Nei soggetti con la proteina OA1 alterata, i melanociti cutanei e dell'epitelio pigmentato della retina presentano melanosomi giganti, denominati macromelanosomi (MMGs), accanto ai melanosomi normali. Questo indica la presenza di un difetto nella biogenesi dei melanosomi. Infatti, i macromelanosomi si formano probabilmente quando i premelanosomi non si separano dal reticolo endoplasmatico e dall'apparato di Golgi. L'accumulo delle proteine quindi causa la distensione dell'organello.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Questo PDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti per albinismo che afferiscono ai Presidi di riferimento per la condizione identificati in regione Lombardia.

La necessità di counseling genetico si estende anche ai familiari del paziente.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Percorso diagnostico multidisciplinare

L'approccio al paziente richiede un percorso multidisciplinare integrato fra diverse figure professionali afferenti all'area oculistica, dermatologica, audiologica e genetica.

Tale integrazione tra diverse discipline è necessaria per giungere ad una corretta diagnosi e classificazione dell'albinismo e per una corretta gestione del follow-up anche in relazione all'età del paziente.

ELEMENTI CLINICI

Per porre la diagnosi di albinismo devono essere documentabili le seguenti alterazioni che possono non essere presenti in contemporanea:

- nistagmo
- *misrouting* delle vie ottiche
- transilluminazione iridea
- traslucenza maculare
- ipoplasia fovea
- ipoplasia nervi ottici

La corretta procedura per la diagnosi di albinismo prevede che il paziente sia sottoposto ad una serie di accertamenti clinici oftalmologici di seguito riportati:

- visita ortottica
- biomicroscopia alla lampada a fessura
- esame della refrazione in cicloplegia
- fondo oculare
- potenziali visivi evocati
- tomografia ottica a radiazione coerente (Optical Coherent Tomography - OCT)

Nei pazienti in epoca neonatale o in età infantile l'esecuzione di alcuni accertamenti può risultare incompleta per la mancanza di sufficiente collaborazione nell'esecuzione del test; per alcuni accertamenti può essere necessario ricorrere alla sedazione.

Successivi approfondimenti, da effettuare quando possibile, saranno eseguiti durante il follow-up per meglio definire la tipologia della forma di albinismo e la sua evoluzione clinica.

Codice di esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: R99

Aspetti oftalmologici

Le caratteristiche cliniche oculari sono: riduzione dell'acuità visiva, nistagmo, strabismo, difetti refrattivi, ipopigmentazione iridea e retinica. Caratteristica è inoltre l'anomala decussazione al chiasma delle vie ottiche e l'ipoplasia foveale.

Aspetti dermatologici

Le manifestazioni dermatologiche sono da porre in relazione con la capacità di produzione di melanina età dipendente, parallelamente al periodo di esposizione ai raggi solari.

I pazienti albini hanno un maggiore rischio che insorgano lesioni precancerose (cheratosi attiniche) e lesioni tumorali (carcinomi a cellule basali, a cellule squamose e melanomi).

Aspetti audiologici

La melanina sembra avere un ruolo protettivo nella sordità correlata all'età (age-related hearing loss - ARHL), nella sordità indotta dal rumore (noise-induced hearing loss - NIHL) e nell'ototossicità.

DATI LABORATORISTICI

Nessun dato di laboratorio è essenziale per la diagnosi di albinismo.

Per la diagnosi differenziale con la sindrome di Hermansky-Pudlak (codice di esenzione: RN0920) viene valutata la funzionalità piastrinica mediante il test di aggregazione piastrinica.

ELEMENTI STRUMENTALI

Gli esami strumentali necessari per porre la diagnosi di albinismo sono i seguenti:

- esame biomicroscopico alla lampada a fessura
- esame oftalmoscopico
- potenziali visivi evocati

Gli esami da effettuare alla prima visita e nel follow-up sono riportati nella tabella I in Appendice I.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Consulenza genetica

Il colloquio di consulenza genetica viene effettuato con tutti i pazienti, o i familiari se il probando è un minore, per la raccolta di tutti i dati clinici necessari ad un inquadramento genetico, per illustrare l'utilità molecolare ed i suoi limiti e per fornire alle coppie il loro rischio riproduttivo. La raccolta delle informazioni viene effettuata tramite l'anamnesi del probando e dei familiari; vengono richiesti i dati clinici (visita oculistica, dermatologica e audiologica) e la storia clinica del paziente.

La consulenza consente di differenziare le forme isolate dalle forme sindromiche, indirizzando al corretto test genetico o eventualmente alla valutazione clinica di altri specialisti (per esempio all'ematologo nel sospetto di sindrome di Hermansky-Pudlak).

Durante il colloquio viene ricostruito l'albero genealogico (*pedigree*) e si ha la sottoscrizione di un consenso informato autorizzato dal comitato etico del Presidio di riferimento per effettuare le analisi genetiche ritenute opportune.

La consulenza avviene almeno in 2 fasi: pre-test e post-test.

Diagnosi molecolare

La diagnosi molecolare è complessa e si basa sul sottotipo clinico, sull'etnia e sulla modalità di trasmissione. In Appendice II è riportata la *flow-chart* con la strategia diagnostica da utilizzare, che si avvale del sequenziamento genico diretto integrato con la *Multiple Ligation Probe Assay* (MLPA). Allo stato attuale delle conoscenze, la diagnosi molecolare non è in grado di spiegare tutte le forme di albinismo.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: **"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"**.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Non applicabile.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Non applicabile.

Criteria terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **clicca qui**.*

TERAPIE MEDICHE

Una delle conseguenze più gravi per le persone albine è rappresentata dal danno che possono subire in seguito all'esposizione solare.

Importante e indispensabile è garantire una adeguata fotoprotezione alla pelle dai raggi dannosi del sole mediante utilizzo di creme solari con SPF50+ da applicare ogni 2-3 ore, durante l'esposizione al sole, su tutte le parti cutanee scoperte.

I raggi solari devono essere filtrati in tutti i periodi dell'anno, anche quando si ha assenza di irraggiamento importante.

Di seguito vengono riportate alcune informazioni di carattere generale sugli ausili ottici correttivi che possono essere indicati anche per pazienti affetti da albinismo:

- Occhiali: correzione dei difetti visivi riscontrati con esame in cicloplegia.
- Filtri: per alleviare i disturbi indotti dalla fotofobia possono essere adottate diverse soluzioni quali lenti a contatto o lenti fotoselettive (con lo scopo di bloccare le radiazioni più luminose ovvero ultravioletti e luce blu) o lenti fotocromatiche.

Tali accorgimenti possono migliorare la qualità della percezione visiva, da qui l'importanza della loro applicazione sin dall'infanzia per consentire lo sviluppo al meglio della capacità visiva.

Per gli assistiti con gravi limitazioni della funzione visiva possono essere di supporto anche i sistemi per l'ingrandimento di immagini (es. leggio, softwares ingrandenti utilizzabili con telefono cellulari e computer, videoingranditore) e softwares per la sintesi vocale (in grado di trasformare uno stimolo visivo in sonoro).

NOTA: per l'erogazione di eventuali ausili ottici correttivi e/o ausili per la vista da parte del distretto sanitario di competenza territoriale dell'assistito, si rimanda alle disposizioni nazionali di interesse specifico (es: Allegato 5 al DPCM 12/01/2017 "Ausili su misura").

INTERVENTI CHIRURGICI

- Strabismo: in caso di deviazione importante vi può essere indicazione chirurgica.
- Nistagmo: le condizioni patologiche che costituiscono indicazione alla chirurgia del nistagmo sono la posizione anomala del capo, il deterioramento del potenziale visivo a causa delle oscillazioni e l'oscillopsia. Scopo della chirurgia è migliorare la postura, aumentare il tempo di foveazione, utilizzare al meglio la correzione ottica (occhiali o lenti a contatto) con una migliore qualità visiva per il paziente.
- Lesioni precancerose e cancerose cutanee: crioterapia e asportazione chirurgica.

PIANO RIABILITATIVO

L'ipovisione condiziona la vita scolastica, sociale e lavorativa del paziente.

La riabilitazione visiva è fondamentale per sfruttare al meglio le potenzialità funzionali residue, consentendo di ottenere la miglior performance visiva attuabile attraverso:

- training ortottico per far utilizzare in modo stabile l'area retinica più adatta mediante biofeedback, insegnando al paziente a riconoscere il proprio nuovo punto di fissazione retinica (PRL) a stabilizzarlo nel tempo con un successivo miglioramento della capacità di lettura e della sicurezza e velocità delle attività

quotidiane

- collegamenti con centri riabilitativi e centri ipovisione presenti sul territorio
- supporto psicologico per il probando e/o la famiglia: necessario al momento della diagnosi e/o successivamente per la disabilità provocata.

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se il paziente è minorenne).

Per i quadri sindromici dove l'albinismo si accompagna ad anomalie di altri organi ed apparati, verrà impiegato l'eventuale codice di esenzione specifico della sindrome.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: "**Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara**".

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

<i>Esame/Procedura</i>	<i>Indicazioni</i>
Visita oculistica ed ortottica con esami strumentali (PEV, OCT)	Alla presa in carico e ogni 6/12 mesi in età pediatrica Al bisogno in età adulta
Consulenza genetica e test genetico	Alla presa in carico e alla consegna del risultato del test genetico
Visita dermatologica con esami strumentali (videodermoscopia)	Alla presa in carico e su successivamente su indicazione dello specialista
Visita audiologica con esami strumentali (esame audiometrico tonale, potenziali uditivi evocati, impedanzometria)	Alla presa in carico e su successivamente su indicazione dello specialista

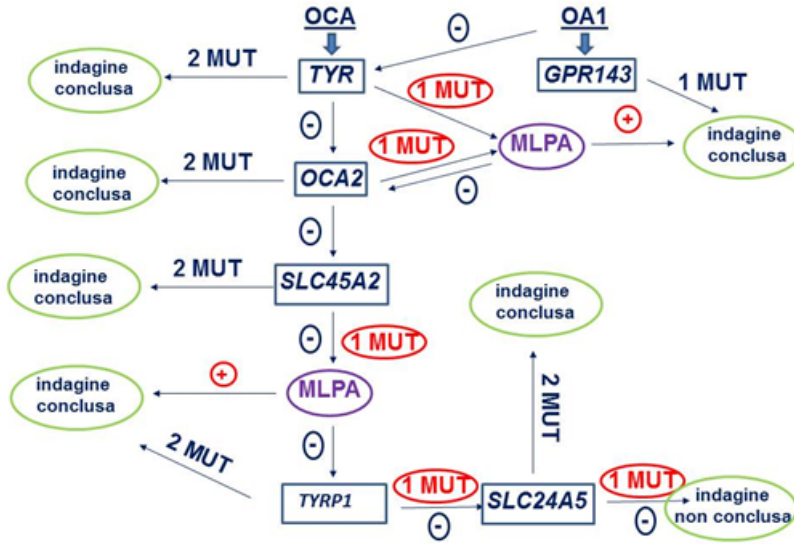
Appendice I

Tabella 1 - Esami da effettuare alla prima visita e nel follow-up

ESAME/PROCEDURA	ALLA PRESA IN CARICO	FOLLOW-UP
Biomicroscopia alla lampada a fessura	X	Annuale
Refrazione in cicloplegia	X	Annuale
Esame oftalmoscopico	X	Annuale
Potenziali visivi evocati	X	/
Tomografia ottica a radiazione coerente (OCT)	Quando l'età del paziente lo consente	/
Videodermoscopia	X	A discrezione dello specialista
Esame audiometrico tonale	X	A discrezione dello specialista
Potenziali uditivi evocati	X	A discrezione dello specialista
Impedenzometria	X	A discrezione dello specialista

Appendice II

Flow-chart diagnostica



Bibliografia essenziale

Detection of the first OCA6 Italian patient in a large cohort of albino subjects.

Veniani E, Mauri L, Manfredini E, Gesu GP, Patrosso MC, Zelante L, D'Agruma L, Del Longo A, Mazza M, Piozzi E, Penco S, Primignani P.

J Dermatol Sci. 2016 Mar;81(3):208-9

Clinical utility gene card for: Oculocutaneous albinism.

Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Lorenz B, Preising MN.

Eur J Hum Genet. 2014 Aug;22(8)

Increasing the complexity: new genes and new types of albinism.

Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, et al

Pigment Cell Melanoma Res. 2014 Jan;27(1):11-8.

SLC45A2 mutation frequency in Oculocutaneous Albinism Italian patients doesn't differ from other European studies.

Mauri L, Barone L, Al Oum M, Del Longo A, Piozzi E, Manfredini E, Stanzial F, Benedicenti F, Penco S, Patrosso MC.

Gene. 2014 Jan 1;533(1):398-402

OCA5, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24.

Kausar T, Bhatti MA, Ali M, Shaikh RS, Ahmed ZM.

Clin Genet. 2013 Jul;84(1):91-3 Exome sequencing identifies SLC24A5 as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism.

Wei AH, Zang DJ, Zhang Z, Liu XZ, He X, Yang L, Wang Y, Zhou ZY, Zhang MR, Dai LL, Yang XM, Li W.

J Invest Dermatol. 2013 Jul;133(7):1834-40

Albinism in Europe.

Mártinez-García M, Montoliu L.

J Dermatol. 2013 May;40(5):319-24

Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism.

Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E, Kelsh RN, Hansen L, Levesque MP, Vilhelmsen K, Møllgård K, Stemple DL, Rosenberg T.

Am J Hum Genet. 2013 Mar 7;92(3):415-21

Molecular basis of albinism in India: evaluation of seven potential candidate genes and some new findings.

Mondal M, Sengupta M, Samanta S, Sil A, Ray K.

Gene. 2012 Dec 15;511(2):470-4

Molecular diagnosis of oculocutaneous albinism: new mutations in the OCA1-4 genes and practical aspects.

Rooryck C, Morice-Picard F, Elçioğlu NH, Lacombe D, Taieb A, Arveiler B.

Pigment Cell Melanoma Res. 2008 Oct;21(5):583-7

Oculocutaneous albinism.

Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K.
Orphanet J Rare Dis. 2007 Nov 2;2:43

The ocular albinism type 1 (OA1) gene controls melanosome maturation and size.
Cortese K, Giordano F, Surace EM, Venturi C, Ballabio A, Tacchetti C, Marigo V.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Dec;46(12):4358-64

Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (*uw*) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4.
Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, Brilliant MH.
Am J Hum Genet. 2001 Nov;69(5):981-8

Ocular albinism: evidence for a defect in an intracellular signal transduction system.
Schiaffino MV, d'Addio M, Alloni A, Baschiroto C, Valetti C, Cortese K, Puri C, Bassi MT, Colla C, De Luca M, Tacchetti C, Ballabio A.
Nat Genet. 1999 Sep;23(1):108-12

Complete sequence and polymorphism study of the human TYRP1 gene encoding tyrosinase-related protein 1.
Box NF, Wyeth JR, Mayne CJ, O'Gorman LE, Martin NG, Sturm RA.
Mamm Genome. 1998 Jan;9(1):50-3

Estimation of carrier frequency of a 2.7 kb deletion allele of the P gene associated with OCA2 in African-Americans.
Durham-Pierre D, King RA, Naber JM, Laken S, Brilliant MH.
Hum Mutat. 1996;7(4):370-3

Analysis of the OA1 gene reveals mutations in only one-third of patients with X-linked ocular albinism.
Schiaffino MV, Bassi MT, Galli L, Renieri A, Bruttini M, De Nigris F, Bergen AA, Charles SJ, Yates JR, Meindl A, et al.
Hum Mol Genet. 1995 Dec;4(12):2319-25

A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism.
Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, Avidano KM, Jong MT, Nicholls RD.
Nature. 1993 Jan 7;361(6407):72-6

Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene.
Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S.
Biochem Biophys Res Commun. 1989 Nov 15;164(3):990-6

King RA, Hearing VG, Creel DJ, Oetting WS. Albinism.
In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, Mitchell G eds.
Metabolic and molecular bases of inherited disease.
McGraw-Hill, New York; 2001.

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete
Contenuti aggiornati a Maggio 2017**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"*

Per ulteriori informazioni:

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304*

Riferimenti bibliografici

*I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
ALBINISMO - codice esenzione RCG040
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Contenuti aggiornati a Maggio 2017
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>*

Stampato il: 27/06/2018



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*