

Pregledni članek / Review article

ALSTRÖMOV SINDROM – PREGLED LITERATURE S PRIKAZOM PRIMERA

ALSTRÖM SYNDROME – LITERATURE REVIEW AND CASE PRESENTATION

L. Školnik¹, B. Kosmač², S. Vesel², P. Kotnik³

(1) *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(3) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo Alströmov sindrom, ki je zelo redka dedna avtosomno recesivna bolezen. Povzroča jo mutacija v genu *ALMS1*, ki kodira beljakovino, iz katere se razvije primarna migetalka, zato sindrom uvrščamo med ciliopatije. Je večsistemska bolezen, za katero so značilni znaki, kot so zgodnja debelost, distrofija očesnih paličic in čepkov, ki vodi v slepoto, sensorinevralna naglušnost, dilatativna kardiomiopatija, zgodnja inzulinska odpornost in sladkorna bolezen tipa 2. Pridružene so lahko tudi druge bolezni žlez z notranjim izločanjem ter bolezni ledvic in jeter.

V prispevku predstavljamo primer 11-letne deklice, ki smo jo obravnavali zaradi dilatativne kardiomiopatije. Klinično smo postavili sum na Alströmov sindrom, ki smo ga potrdili z opredelitvijo mutacije v genu *ALMS1*.

Ključne besede: Alströmov sindrom, sindromska debelost, dilatativna kardiomiopatija, inzulinska odpornost, gen *ALMS1*.

ABSTRACT

Alström syndrome, a very rare hereditary autosomal recessive disease, is presented. It is caused by a mutation in the *ALMS1* gene, encoding the protein involved in the development of primary cilia and hence the syndrome is classified as a ciliopathy. It is a multisystemic disease. The key features are early obesity, cone-rod retinal dystrophy leading to juvenile blindness, sensorineural hearing loss, dilated cardiomyopathy, early insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Additional features may include endocrinopathies and renal and liver disease.

The case of an 11-year-old girl, diagnosed with dilated cardiomyopathy, is presented. The suspected clinical diagnosis of Alström syndrome was finally confirmed by the determination of a mutation in the *ALMS1* gene.

Key words: Alström syndrome, syndromic obesity, dilated cardiomyopathy, insulin resistance, *ALMS1* gene.

UVOD

Čezmerna prehranjenost po svetu dosega razsežnosti pandemije. Ob dedni predispoziciji imajo pomembno vlogo tudi vplivi okolja, predvsem neustrezna prehrana in nezadostno telesno udejstvovanje (1). S tega vidika so redke oblike debelosti pravzaprav majhen javnozdravstveni problem. Po drugi strani pa je razumevanje vzrokov redkih oblik debelosti pomembno tudi z vidika poznavanja molekularnih osnov in mehanizmov uravnavanja teka in homeostaze energije, ki nam omogoča, da boljše razumemo razvoj večvzročno pogojene (t.i. običajne) debelosti in nam pomaga pri snovanju učinkovitih strategij zdravljenja debelosti (2).

Alströmov sindrom (sindrom Alstrom, SA) je redka avtosomno recesivna bolezen s pogostostjo manj kot 1/100.000. Leta 1959 ga je na Švedskem prvič opisal Carl-Henry Alström (3, 4). Do danes je opisanih približno 450 primerov bolezni (2). Eno glavnih meril je zgodnja debelost. Ob debelosti so najpo-

membnejša merila še izrazita občutljivost oči za svetlobo, distrofija paličnic in čepnic, ki vodi v slepoto, in senzorinevralna naglušnost (5, 6). Pogosteje in bolj zgodaj kot v splošni populaciji se pri bolnikih s SA pojavljajo zapleti debelosti, kot so inzulinska odpornost, sladkorna bolezen tipa 2, hipertrigliceridemija, hipogonadizem in hipotiroidizem (6–8). Kardiomiopatija (KMP) ter boleznin ledvic, pljuč in jeter so neposredni vzroki umrljivosti. Med mlajšimi bolniki je pogosta predvsem dilatativna KMP, medtem ko je pri odraslih bolj pogosta ledvična odpoved (4, 5). Za SA je značilno, da je izražanje ključnih meril časovno zelo variabilno in se lahko zelo razlikuje tudi znotraj iste družine (9).

KLINIČNA SLIKA

Diagnostična merila

Sum na SA postavimo na osnovi kliničnih meril (Tabela 1), ki se razlikujejo glede na starost in se s starostjo tudi spreminjajo. Glede na starost je za

Tabela 1. Diagnostična merila za Alströmov sindrom (povzeto po 9).

Table 1. Diagnostic criteria for Alström syndrome (adapted according to 9).

Starost	Potrditve diagnoze	Glavna merila	Pomožna merila
0–3 leta	<ul style="list-style-type: none"> • 2 glavni merili ali • 1 glavno merilo in 2 pomožni merili 	<ul style="list-style-type: none"> • mutacija <i>ALMS1</i> ali družinska anamneza SA • motnje vida (nistagmus, fotofobija) 	<ul style="list-style-type: none"> • debelost • dilatativna kardiomiopatija in/ali kronično srčno popuščanje
3–14 let	<ul style="list-style-type: none"> • 2 glavni merili ali • 1 glavno merilo in 3 pomožna merila 	<ul style="list-style-type: none"> • mutacija <i>ALMS1</i> ali družinska anamneza SA • motnje vida (nistagmus, fotofobija, distrofija čepnic) 	<ul style="list-style-type: none"> • debelost in/ali inzulinska odpornost in/ali T2D • dilatativna kardiomiopatija in/ali kronično srčno popuščanje • motnje sluha • disfunkcija jeter • ledvična odpoved • pospešena kostna starost
Nad 14 let	<ul style="list-style-type: none"> • 2 glavni merili in 2 pomožni merili ali • 1 glavno merilo in 4 pomožna merila 	<ul style="list-style-type: none"> • mutacija <i>ALMS1</i> ali družinska anamneza SA • motnje vida (nistagmus, fotofobija, distrofija čepnic in paličnic) 	<ul style="list-style-type: none"> • debelost in/ali inzulinska odpornost in/ali T2D • dilatativna kardiomiopatija in/ali kronično srčno popuščanje • nizka rast • hipogonadizem pri fantih • neredni menstrualni cikel ali hiperandrogenizem pri dekletih • motnje sluha • disfunkcija jeter • ledvična odpoved • pospešena kostna starost

postavitve diagnoze potrebno izpolnjevanje različnega števila meril. Za postavitve diagnoze je pomembna tudi analiza gena *ALMS1*. Mutacija v genu je namreč osnovno merilo pri postavitvi diagnoze SA (9), Tabela 1).

Motnje vida

Motnje vida so eno od dveh glavnih meril za postavitve diagnoze in so prisotne pri 75–100 % bolnikov s SA (Tabela 2). Nistagmus in izrazita preobčutljivost za svetlobo sta prva simptoma boleznin in se razvijeta že v prvem letu starosti. Izguba funkcije paličnic in čepnic postopno vodi v slepoto. Pogoste so tudi katarakte očesne leče in spremembe žilja mrežnice. Čeprav poslabševanje vida napreduje z različno hitrostjo, pa v drugem desetletju življenja oslepijo vsi bolniki (9).

Specifičnega zdravljenja, s katerim bi preprečili izgubo vida, ni. Pomembna je zgodnja rehabilitacija prizadetih otrok in mladostnikov.

Motnje sluha

Večina bolnikov (90 %) razvije počasi napredujočo sensorinevralno naglušnost. Večina razvije srednje težko do izrazito motnjo že v prvem desetletju življenja, čeprav so opisani tudi primeri poznega razvoja v odrasli dobi (5).

Da bi upočasnili razvoj naglušnosti, moramo preprečevati ponavljajoča se vnetja srednjega ušesa. Obetavno je zdravljenje s polžkovimi vsadki.

Debelost, inzulinska odpornost in sladkorna bolezen tipa 2

Debelost je eden najzgodnejših in najpogostejših kliničnih znakov. Prisotna je pri praktično vseh bolnikih. Bolniki imajo ob rojstvu normalno telesno težo, izrazito čezmerno pridobivanje telesne teže pa se prične v drugem letu življenja. Maščevje se kopiči predvsem visceralno. Vzrok čezmerne prehranjenosti je delno čezmeren kalorični vnos (motnje teka),

delno pa premalo telesne dejavnosti, ki jo omejujejo tudi motnje vida in sluha. Trenutno raziskujejo tudi vlogo beljakovine *ALMS1* pri pospešenem razvoju maščobnih celic (adipogenezi). Zanimivo je, da se čezmerna prehranjenost s starostjo izboljšuje (2).

Kljub temu se nezadržno razvija še ena komponenta metabolnega sindroma – inzulinska odpornost s hiperinzulinizmom. Ugotavljamo jo lahko že pred pojavom izrazite debelosti. Kar 50–75 % bolnikov razvije sladkorno bolezen tipa 2. Tudi inzulinska odpornost se v različnih obdobjih, tj. od 4. leta pa do odrasle dobe, izraža različno. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je 16 let. Priporočeni načini zdravljenja so predvsem manjši kalorični vnos, zniževanje telesne teže in zdravljenje z zdravili, ki povečujejo občutljivost tkiv na inzulin. Kljub temu pa je po izčrpanju celic beta Langerhansovih otočkov pogosto potrebno zdravljenje z inzulinom. Zanimivo je, da so bolniki s SA zaščiteni pred razvojem diabetične senzorne nevropatije (5, 9, 10).

Nizka rast in drugi endokrinološki zapleti

Dolžina novorojenčkov s SA je normalna. Do pubertete otroci s SA rastejo hitreje (podobno kot otroci z običajno debelostjo) in so večji od vrstnikov. Ob tem je pospešena tudi kostna starost. V obdobju pubertete se hitrost rasti upočasnijo in odrasli s SA so v povprečju nižje rasti kot njihovi vrstniki. Po navedbah v literaturi naj bila nižja rast zlasti posledica pomanjkljivega izločanja ravnega hormona (v sklopu disfunkcije hipotalamusa) in motenj v sistemu inzulinu podobnega ravnega faktorja. Obstajajo tudi opisi primerov zdravljenja nizke rasti pri osebah s SA z ravnim hormonom (11–13).

Pri SA lahko ugotavljamo tudi hipotiroidizem, hipogonadizem (predvsem pri moških), ciste na jajčnikih in hirzutizem (pri ženskah). V literaturi ni opisov posameznikov, ki bi imeli otroke (5).

Kardiomiopatija

Dilatativna KMP je prisotna pri 25–50 % bolnikov s SA, ki so opisani v literaturi. Pojavi se lahko pri kateri koli starosti, najpogosteje (v več kot 60 %) v prvih mesecih življenja (infantilna oblika). Pri mnogih otrocih s to obliko KMP se srčna funkcija do 3. leta starosti popravi in ostane stabilna tudi več let. Nenadno poslabšanje dilatativne KMP se pojavi običajno v adolescenci ali v zgodnjem odraslem obdobju. Napredovalo srčno popuščanje zaradi kardiomiopatije je najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s SA, edina terapevtska možnost pa je presaditev srca. Za presaditev se odločimo pri vseh bolnikih, ki nimajo napredovale ledvične ali jetrne insuficience in so po presaditvi sposobni sami skrbeti za zdravljenje (5).

Psihomotorni razvoj

Večina oseb s SA je normalno inteligentnih. Težave z vidom in sluhom, ki nastopijo že pri dojenčkih in nekajletnih otrocih, verjetno vplivajo na pogosto blago upočasnjeno razvoju grobih in finih motoričnih spretnosti. Opisane so tudi motnje ravnotežja in koordinacije ter strukturne nepravilnosti malih možganov (8).

Duševne bolezni pri bolnikih s SA niso pogostejše kot v splošni populaciji, opisujejo pa posamezne primere težjih duševnih bolezni, kot so težja oblika depresije, obsesivno-kompulzivno vedenje in psihoze (9).

Druge motnje

Osebe s SA imajo značilne obrazne poteze, kot so okrogel obraz, globoko položene oči, zadebeljeni uhlji, razbarvani zobje, notranja frontalna hiperostoza in prezgodnja frontalna plešavost. Prsti na rokah in nogah so kratki in čokati, ni pa opisanih primerov poli- ali sindaktilije. Stopala so široka. V zgodnjih najstniških letih se pogosto pojavita torakalna in/ali lumbalna skolioza in/ali kifoza (5, 9).

Pri osebah s SA opisujejo različne motnje v delovanju jeter, od blago povišanih vrednosti transaminaz

do steatoze ali celo ciroze jeter s portalno hipertenzijo (5, 14). Eden možnih vzrokov je debelost.

Ledvična insuficienca se pojavi pri 50 % bolnikov s SA. Počasi napredujoča nefropatija, napredujoča glomerulofibroza in postopna destrukcija ledvic so predvsem značilnosti SA pri odraslih. Histopatološke spremembe vključujejo hialinizacijo tubulov in intersticijsko fibrozo (15).

Pri 25–50 % oseb s SA so prisotni tudi zapleti na področju dihal, kot so kronični bronhitis, astma, sinuzitis, alveolna hipoventilacija in ponavljajoče se pljučnice (5).

GEN *ALMS1* IN CILIOPATIJE

Gen *ALMS1* se nahaja na kratki ročici drugega kromosoma (2p13) in vsebuje 23 eksonov. Izražen je v številnih tkivih: fotoreceptorjih, Kortijevem organu, ledvičnih tubulih, jetrih, otočkih trebušne slinavke in hipotalamusu. V različnih tkivih je prepis gena v mRNA različen. Različne izoforme proteina imajo najverjetneje tudi različne funkcije.

Večina variacij gena se nahaja v 8., 10. in najpogosteje (35 %) v 16. eksonu. Nekaj mutacij je še posebej pogostih. Pri bolnikih niso opredelili mutacij v eksonih 1–7, kar je verjetno posledica dejstva, da so mutacije v tem predelu za zarodek smrtne (9).

AS se deduje avtosomno recesivno. Prenašalci AS (heterozigoti za mutacijo v genu *ALMS1*) nimajo simptomov bolezni. Gen vsebuje številne polimorfizme, ki so glede na položaj v genu razporejeni podobno kot mutacije. Polimorfizem rs7598660 je šibko povezan z nagnjenostjo za motnje v presnovi krvnega sladkorja (16).

AS uvrščamo v skupino ciliopatij, ki jih povzročajo motnje v funkciji primarne migetalka. Primarna migetalka je organel, prisoten v skoraj vseh celicah sesalcev. Pomembno vlogo igra pri mehanskem in kemijskem zaznavanju ter tudi pri razvoju in delovanju celic in tkiv, v katerih je izražen (2).

Beljakovina *ALMS1* je umeščena v strukturi (centrosomu), iz katere se razvije primarna migetalka. Motnje v izražanju in delovanju beljakovine *ALMS1* se odra-

žajo v motnjah delovanja številnih tkiv, kar kaže na pomembno vlogo te beljakovine v različnih tkivih (2).

DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

SA je najbolj podoben boleznim, pri katerih se pojavljata debelost ter distrofija paličnic in čepnic. To sta Laurence-Moonov in Bardet-Biedlov sindrom. Od Bardet-Biedlovega sindroma se razlikuje po odsotnosti poli- oz. sindaktilije; od Laurence-Moonovega sindroma po naglušnosti in odsotnosti spastične parapareze. V Tabeli 2 prikazujemo skladnosti in razlike SA glede na druge sindrome (17,18).

PRIKAZ PRIMERA: DEKLICA Z ALSTRÖMOVIM SINDROMOM

11,5-letno deklico so napotili na kardiološki oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani na željo staršev

zaradi pridobitve dodatnega kardiološkega mnenja. Nekaj mesecev pred tem je bila namreč zaradi 3 mesece trajajočih težav (otekanje v noge, utrujenost in bolečine v trebuhu) sprejeta v bolnišnico, kjer so ugotovili dilatativno KMP in se po stabilizaciji odločili za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

V družinski anamnezi razen astme pri materi ni bilo kroničnih ali srčnih bolezni.

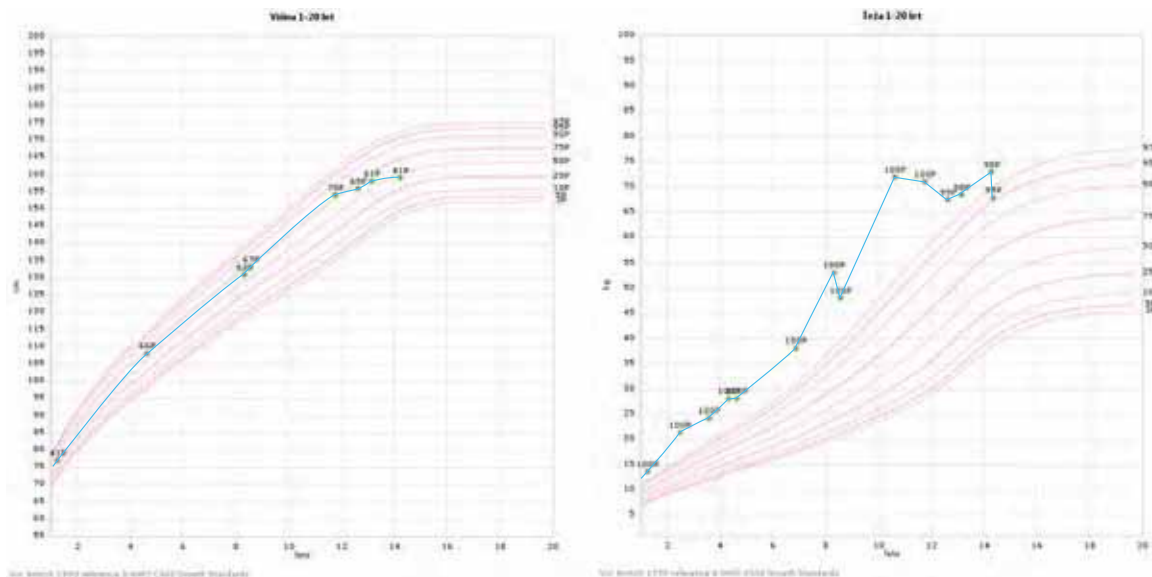
Deklica je bila rojena po materini drugi in normalno potekajoči nosečnosti kot drugi otrok v družini (doma ima starejšega brata, ki je zdrav). Porod se je pričel spontano, 5 dni po predvidenem roku. Rojena je bila z normalnimi telesnimi merami (PT 3590 g, PD 50 cm, OG 34 cm, ocena po Apgarjevi 8/9). Plovdovnica je bila mekonijska. Zaradi neonatalne zlatenice je potrebovala 5 dni intermitentne fototerapije, sicer pa je bil poporodni potek brez posebnosti. V obdobju dojenčka je prebolevala pogoste bronhitise. Pri starosti 10,5 meseca so po padcu na glavo prvič opazili horizontalni nistagmus ter utripanje z vekami. Pri 15 mesecih je že bila čezmerno prehra-

Tabela 2. Primerjava kliničnih značilnosti SA s podobnimi boleznimi (17, 18).

Table 2. Comparison of the clinical characteristics to those of diseases most resembling Alström syndrome (17, 18).

Motnja	Pogostost motnje (%)		
	Alströmov sindrom	Bardet-Biedlov sindrom	sindrom MORM*
strukturna			
vidna	75–100	75–100	75–100
senzorna	75–100	<25	/
endokrina	50–75	75–100	75–100
pljučna	25–50	/	/
ledvična	25–50	50–75	/
jetrna	<25	<25	/
razvojna	25–50	50–75	75–100
srčna	25–50	<25	/
presnovna			
debelost	100	50–75	75–100
T2D	50–75	<25	/
razvojna			
skeletna	25–50	/	/
polidaktilija	/	50–75	/
situs inversus	/	<25	/
malformacija možganov	/	<25	/

Legenda: / - se ne nanaša na sindrom, / -not applicable to syndrome. *MORM – motnja v psihomotornem razvoju, debelost, distrofija mrežnice in mikropenis.



Slika 1. Prikaz gibanja telesne teže in rasti od rojstva do starosti 16 let.

Figure 1. Body weight and height changes from birth to the age of 16 years.

njena, ugotavljali pa so tudi arterijsko hipertenzijo. Okulist jo je prvič pregledal pri starosti 3,5 let in postavil diagnozo disfunkcija čepnic. V predšolskem obdobju so jo zaradi hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije, hiperinzulinizma ter prehodne mikroalbuminurije večkrat obravnavali v bolnišnici. Pri starosti 7 let so prvič opravili ultrazvočno preiskavo srca, izvid pa tolmačili kot normalen. Pri 10. letu so potrdili tudi diagnozo sensorinevralna naglušnost. Zaradi torzije jajčnika so pri 10,5 letih opravili salpingoovariektomijo.

Pri starosti 11 let so jo zaradi tri mesece trajajočih bolečin v trebuhu, bruhanja, utrujenosti in otekanja v noge sprejeli v bolnišnico, kjer so ugotovili dilatativno KMP ter se po stabilizaciji odločili za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

Pri pregledu je izstopala čezmerna prehranjenost (BMI 30,3 kg/m² (>99.p)). Opazen je bil horizontalni nistagmus, pri usmerjenem srčnem statusu pa smo tipali hipertrofijo levega srčnega prekata ter slišali 3. srčni ton. Opravili smo še nekaj dodatnih preiskav. Z ultrazvočno preiskavo srca smo potrdili dilatativno KMP, s skotopično fotopično elektoretinografijo pa ugotovili hudo prizadetost funkcije čepnic ter zmerno prizadetost funkcije paličnic.

Izvid avdiometrije je potrdil sensorinevralno naglušnost, rentgenski pregled zapestja pa pospešeno kostno starost. Pri oralnem testu za glukozno toleranco je izstopala izrazita inzulinska odpornost ob evglikemiji. Ponovno smo potrdili tudi hiperholesterolemijo.

Po pregledu dokumentacije ter po prejemu izvidov dodatnih preiskav smo pri deklici klinično postavili diagnozo SA. Modificirali smo zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, uvedli redukcijsko dieto ter zaradi inzulinske odpornosti v zdravljenje dodali še metformin.

Pri deklici smo SA dokončno potrdili z genetskimi preiskavami. Opredelili smo dve mutaciji v 8. eksonu gena *ALMS1* (c.2749dupT in c.6891_6892delGA). Zaradi napredovalega srčnega popuščanja smo pri deklici v starosti 14 let in 4 meseci uspešno opravili presaditev srca.

ZAKLJUČEK

Osebe s sindromsko debelostjo predstavljajo izjemno majhen delež čezmerno prehranjene in debele populacije. Za to obliko debelosti je značilno, da so

ji pridružene dodatne klinične značilnosti, pogosto povezane z zgodnjimi in pomembnimi zapleti, ki so lahko v povezavi z debelostjo ali pa tudi ne.

Za SA je značilen zgodnji razvoj inzulinske odpornosti, ki je najpomembnejši patofiziološki mehanizem, odgovoren za razvoj različnih komponent metabolnega sindroma. Pri osebah s SA se hitro razvijejo tudi motnje vida, pogoste pa so tudi pomembne motnje v delovanju srca, predvsem srčno popuščanje. Težave so tudi vzrok zmanjšane telesne udeleževanja in dodatno povečajo predispozicijo za razvoj metabolnega sindroma.

Glede na to, da vzročno zdravljenje SA trenutno ni možno, je pomembno zgodnje simptomatsko zdravljenje, da bi podaljšali dolžino življenja in izboljšali njegovo kakovost.

LITERATURA

- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375(9727): 1737-48.
- Girard D, Petrovsky N. Alstrom syndrome: insights into the pathogenesis of metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(2): 77-88.
- Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Sander 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.
- Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ et al. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3110-6.
- Marshall JD, Bronson RT, Collin GB et al. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005; 165(6): 675-83.
- Marshall JD, Ludman MD, Shea SE et al. Genealogy, natural history, and phenotype of Alstrom syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. *Am J Med Genet* 1997; 73(2): 150-61.
- Paisey RB, Carey CM, Bower L et al. Hypertriglyceridaemia in Alstrom's syndrome: causes and associations in 37 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(2): 228-31.
- Satman I, Yilmaz MT, Gursoy N et al. Evaluation of insulin resistant diabetes mellitus in Alstrom syndrome: a long-term prospective follow-up of three siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56(3): 189-96.
- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alstrom syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(12): 1193-202.
- Paisey RB. New insights and therapies for the metabolic consequences of Alstrom syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4): 315-20.
- Alter CA, Moshang T, Jr. Growth hormone deficiency in two siblings with Alstrom syndrome. *Am J Dis Child* 1993; 147(1): 97-9.
- Maffei P, Boschetti M, Marshall JD et al. Characterization of the IGF system in 15 patients with Alstrom syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(2): 269-75.
- Maffei P, Munno V, Marshall JD, Scandellari C, Siculo N. The Alstrom syndrome: is it a rare or unknown disease? *Ann Ital Med Int* 2002; 17(4): 221-8.
- Awazu M, Tanaka T, Sato S et al. Hepatic dysfunction in two sibs with Alstrom syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 1997; 69(1): 13-6.
- Goldstein JL, Fialkow PJ. The Alstrom syndrome. Report of three cases with further delineation of the clinical, pathophysiological, and genetic aspects of the disorder. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52(1): 53-71.
- Scheinfeldt LB, Biswas S, Madeoy J, Connelly CF, Schadt EE, Akey JM. Population genomic analysis of ALMS1 in humans reveals a surprisingly complex evolutionary history. *Mol Biol Evol* 2009; 26(6): 1357-67.
- Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M,

- Milazzo P, Belfiore F. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev* 2002; 3(2):123-35.
18. Wanders RJ, Jansen GA, Skjeldal OH. Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(11):1021-31.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni
Pediatrična klinika
UKC Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana
Slovenija
E-pošta: primož.kotnik@mf.uni-lj.si

Prispelo/Received: 30.7.2013

Sprejeto/Accepted: 2.10.2013