

# Alstrom 综合征 1 例报告及文献复习

马明星, 张俊光, 周素香

作者单位: 056200 河北 邯郸, 华北医疗健康集团峰峰总医院儿科

作者简介: 马明星(1993-), 女, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 中西医结合治疗儿童常见病

通讯作者: 张俊光, E-mail: tianma4887@163.com

**【摘要】** 目的 报道 1 例 Alstrom 综合征患者的诊断及治疗过程, 以提高临床对此病的认识。方法 对本院 2023 年 3 月收治的 1 例 Alstrom 综合征患者的临床表现、实验室检查、诊断及治疗过程进行分析, 并结合国内外文献加以讨论。结果 患者以眼球震颤为首发症状, 后逐渐出现视力及听力下降、黑棘皮症、糖尿病、高甘油三酯血症、肝功能异常、尿蛋白、脂肪肝、亚临床甲状腺功能减退症、白念珠菌感染性阴道炎等; 基因结果显示: *ALMS1* 基因中存在 2 处变异, 2 处变异均位于外显子 8, *ALMS1* 基因 c. 6316C>T (p. Gln2106Ter) 杂合变异, 为无义变异, 导致蛋白编码在第 2 106 位谷氨酰胺处终止; *ALMS1* 基因 c. 4642\_4658del(p. Arg1548Trpfs \* 4) 杂合变异, 为移码变异, 导致蛋白编码在第 1 548 位精氨酸由色氨酸取代, 并在随后第 3 位过早产生终止密码子, 最终诊断为 Alstrom 综合征。此病目前无法治愈, 多数治疗为对症治疗。结论 Alstrom 综合征临床罕见, 表现复杂多样, 易导致误诊、漏诊。对合并视力、听力下降的糖尿病患者, 应警惕 Alstrom 综合征, 应尽早进行基因检测明确诊断, 早期干预, 提高患者生存质量。

**【关键词】** Alstrom 综合征; 基因; 糖尿病

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.009

**【中图分类号】** R722.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0038-04

**A case report and literature review of Alstrom syndrome** MA Mingxing, ZHANG Junguang, ZHOU Suxiang. Pediatric Department, Fengfeng General Hospital, North China Medical and Health Group, Handan 056200, China

**【Abstract】** **Objective** To report the diagnosis and treatment process of a patient with Alstrom syndrome to improve clinical understanding of this disease. **Methods** Analyze the clinical manifestations, laboratory tests, diagnosis, and treatment process of a patient with Alstrom syndrome admitted to our hospital in March 2023, and discuss them in combination with domestic and foreign literature. **Results** The first symptom of the patient was nystagmus, and then the patient gradually appeared decreased vision and hearing, acanthosis nigricans, diabetes, hypertriglyceridemia, liver dysfunction, urinary protein, fatty liver, subclinical hypothyroidism, and candida albicans infectious vaginitis, etc.. The genetic results showed that there were two mutations in the *ALMS1* gene, both of which were located in exon 8. The *ALMS1* gene c. 6316C>T (p. Gln2106Ter) heterozygous mutation was a nonsense mutation, resulting in the termination of protein coding at the 2 106<sup>th</sup> position of glutamine; *ALMS1* gene c. 4642\_4658del(p. Arg1548Trpfs \* 4) heterozygous mutation, a frameshift mutation, resulted in the protein encoding arginine being replaced by tryptophan at the 1 548<sup>th</sup> position, and premature termination of the codon at position 3, which was ultimately diagnosed

[19] 陆权, 王雪峰, 钱渊, 等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019 年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(10): 801-807.

[20] Ma LQ, Pan CS, Yang N, et al. Posttreatment with Ma-Xing-Shi-Gan-Tang, a Chinese medicine formula, ameliorates lipopolysaccharide-induced lung microvessel hyperpermeability and inflammatory reaction in rat[J]. Microcirculation, 2014, 21(7): 649-663.

[21] Hsieh CF, Lo CW, Liu CH, et al. Mechanism by which ma-xing-shi-gan-tang inhibits the entry of influenza virus[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(1): 57-67.

[22] 李玲, 吴佳敏, 欧阳建军, 等. 抗流感病毒性肺炎的有效中药复方筛选及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1168-1173.

(收稿日期: 2023-08-26)

as Alstrom syndrome. This disease has been currently incurable and most treatments were symptomatic.

**Conclusion** Alstrom syndrome is rare in clinical practice, with complex and diverse manifestations, which can easily lead to misdiagnosis and missed diagnosis. For diabetes patients with impaired vision and hearing, we should be alert to Alstrom syndrome, and carry out gene detection as early as possible to make a clear diagnosis and early intervention to improve the quality of life of patients.

**【Keywords】** Alstrom syndrome; Genes; Diabetes

Alstrom 综合征是一种罕见的常染色体遗传疾病,发病率为 1/100 万~9/100 万<sup>[1-2]</sup>。目前 *ALMS1* 基因是唯一被识别与 Alstrom 综合征发病机制有关的基因。*ALMS1* 蛋白是一种无处不在的蛋白质,*ALMS1* 基因致病变异可以导致眼睛、耳朵、肾脏、心脏、肝脏、中枢神经系统、脂肪组织、性腺和骨骼的异常,表现为视锥视杆细胞营养不良、听力损失、2 型糖尿病、扩张型心肌病、进行性肝肾功能衰竭和高胰岛素血症等<sup>[3]</sup>。本病临床表现复杂,需行基因检测明确诊断,为进一步提高临床对 Alstrom 综合征的认识,降低漏误诊可能,经华北医疗健康集团峰峰总医院医学伦理委员会审核通过(2023B07),现报道 1 例本院收治确诊 Alstrom 综合征患者的临床资料,复习国内外相关文献,探讨本病主要临床特征、诊断及遗传学机制。

## 1 病历资料

患儿女,12 岁,于 2023 年 3 月就诊。3 月龄起出现眼球震颤,后视力逐渐减退、听力下降,主因多饮、多食、多尿 4 年余,近日体检发现血糖升高,尿道口瘙痒,查血生化:糖化血红蛋白 9.42%、葡萄糖 11.32 mmol/L,来我院儿科住院治疗。患儿为足月顺产,第 1 胎,第 1 产,出生体质量 4.2 kg,围生期未发现异常。发育史均正常。父母、祖父母体健,非近亲婚配,家族无遗传代谢病、传染病病史。

入院时体格检查:体温 36.5℃,脉搏 92 次/分,呼吸 22 次/分,血压 119/76 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),体质量 40 kg,身高 135 cm, < 同年龄同性别 - 3SD,体质量指数 21.94 kg/m<sup>2</sup>。全身皮肤粗糙,眼球震颤。嗅觉正常。颈部、腋窝、肘窝、腹股沟及腘窝区可见黑棘皮。双眼视力:0/0,结膜无充血,巩膜无黄染,角膜透明,双侧瞳孔正大等圆,对光反射灵敏。耳郭无畸形,两侧对称,外耳道无分泌物,耳郭无牵拉痛,乳突无压痛,双耳听力下降。双侧乳房 Tanner I 期。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿啰音。心率 92 次/分,心律整齐,心音有力, P2 > A2,各瓣膜听诊区未闻及杂音,无心包摩擦音。腹壁软,无压痛及反跳痛,肝脾未触及,肾区无叩击痛。外阴幼稚型,无阴毛,外阴道口可见豆腐渣样分泌物。

入院实验室检查:动脉血气分析:pH 值 7.308,

碳酸氢根 17.1 mmol/L,碱剩余 - 8 mmol/L。血常规:白细胞计数  $11.9 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分率 57.8%,淋巴细胞百分率 34.3%,红细胞计数  $4.47 \times 10^{12}/L$ ,血小板计数  $220 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 114 g/L,平均红细胞血红蛋白量 25.5 pg,平均红细胞血红蛋白浓度 306 g/L。血 C 反应蛋白正常,超敏 C 反应蛋白 2.91 mg/L。血生化:丙氨酸氨基转移酶 98.5 U/L(7~40 IU/L)、门冬氨酸氨基转移酶 72.6 U/L(13~35 IU/L);谷氨酰转肽酶 183.7 U/L(7~45 U/L);葡萄糖 20.65 mmol/L(3.9~6.4 mmol/L);甘油三酯 11.18 mmol/L(0~1.71 mmol/L);总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、腺苷脱氨酶、总胆汁酸、单胺氧化酶、转铁蛋白、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶基本正常。入院电解质、肾功能、心肌酶均正常。同型半胱氨酸正常。血酮体阴性。血甲状腺五项:促甲状腺激素 23.08 mU/L(0.51~4.3 mU/L),三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素均正常。尿常规:白细胞 11.22  $\mu g/L$ ,尿葡萄糖++++,尿蛋白+,尿酮体阴性。24 h 尿蛋白定量 1.57 g。凝血功能正常。阴道分泌物培养:培养出白念珠菌感染。C 肽释放试验(0.3~3.73  $\mu g/L$ ):空腹 C 肽 11.5  $\mu g/L$ 、C 肽(0.5 h) 13.0  $\mu g/L$ 、C 肽(1.0 h) 14.1  $\mu g/L$ 、C 肽(2.0 h) > 20.0  $\mu g/L$ 、C 肽(3.0 h) > 20.0  $\mu g/L$ 。糖尿病抗体测定:谷氨酸脱羧酶抗体 5.02 IU/mL、抗人胰岛素抗体 4.84 IU/mL。肝胆胰脾肾彩超:脂肪肝。心脏彩超:二尖瓣轻度关闭不全,左心收缩功能正常。基因检测:由贝康医学检验实验室完成。采用靶向捕获技术+高通量测序,检测人类基因组中约 2 万个基因的外显子区域以及上下游 25 bp、线粒体基因组。检测结果:(1)阳性:检出与临床信息相关的 2 个可能致病性变异。(2)未检出美国医学遗传学与基因组学学会推荐报告的二级发现中符合发病模式的明确致病变异。*ALMS1* 基因中存在 2 处变异:*ALMS1* 基因 c.6316C>T(p.Gln2106Ter)杂合变异,为无义变异,位于外显子 8,导致蛋白编码在第 2106 位谷氨酰胺处终止;*ALMS1* 基因 c.4642\_4658del(p.Arg1548Trpfs\*4)杂

合变异,为移码变异,位于外显子 8,导致蛋白编码在第 1 548 位精氨酸由色氨酸取代,并在随后第 3 位过早产生终止密码子,见表 1。2 处变异均在 HGMD 数据库中记录为致病性。对 *ALMS1* 基因的 2 处变异进行家系(父母)验证,见图 1(封三)。

诊断:(1)Alstrom 综合征;(2)糖尿病;(3)白念珠菌感染性阴道炎;(4)外阴白念珠菌感染;(5)代谢性酸中毒;(6)营养性贫血(轻度)。经头孢唑肟、硝呋太尔片抗感染,甘草酸单铵半胱氨酸保肝,联苯双酯滴丸保肝降酶,阿托伐他汀钙片降血脂,左甲状腺素钠片补充甲状腺素及门冬胰岛素、甘精胰岛素降糖等治疗 10 d,患儿精神、反应正常,体温正常,尿道口无瘙痒,复查动脉血气分析:pH 值 7.320、碳酸氢

根 19.6 mmol/L,实际碱剩余 -5.5 mmol/L、标准碱剩余 -5.4 mmol/L,提示仍存在代谢性酸中毒,考虑与原发病有关;复查血生化:葡萄糖 8.0 mmol/L,甘油三酯 2.52 mmol/L,均较前降低,复查血常规:红细胞计数  $4.85 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 124 g/L,平均红细胞容积 84.7 fL,平均红细胞血红蛋白量 25.6 pg,平均红细胞血红蛋白浓度 302 g/L,基本正常。患儿营养性贫血(轻度)治愈,Alstrom 综合征、糖尿病、白念珠菌感染性阴道炎、外阴白念珠菌感染好转,代谢性酸中毒未愈出院。出院后给予皮下注射门冬胰岛素、甘精胰岛素降糖,口服降脂类、补充甲状腺素类药物,同时保护肾脏,减轻尿蛋白。糖尿病饮食、积极改善生活方式以期提高生活质量。

表 1 患儿 *ALMS1* 基因变异的测序情况

序号	基因	参考序列	基因变异 (HGVS)	染色体位置 (GRCh37)	合子状态	变异分类	变异来源	基因相关疾病
1	<i>ALMS1</i>	NM_001378454.1	C. 6316C>T p. Gln2106Ter	chr2:73679973	杂合	可能致病性	母源(杂合)	Alstrom 综合征(AR)
2	<i>ALMS1</i>	NM_001378454.1	c. 4642_4658del p. Arg1548Trpfs*4	chr2:73678299- 73678315	杂合	可能致病性	新发	Alstrom 综合征(AR)

## 2 讨论

Alstrom 综合征由 Alstrom 等<sup>[4]</sup>于 1959 年首次报道,至今全球约 1 200 例确诊患者<sup>[1]</sup>。由于其致病基因 *ALMS1* 存在于纤毛细胞的中心体和基底体、中枢神经系统的睫状细胞、光感受器、内分泌系统、循环系统和泌尿生殖系统等<sup>[3]</sup>,导致临床表现各异。婴幼儿多以视力障碍为首发症状,在出生几周至 6 个月即可出现眼球震颤、畏光、视力受损等症状,严重者可能导致 20 岁前失明<sup>[5]</sup>;听力障碍是 Alstrom 的第二种最常见的表现,在新生儿筛查期间没有检测到异常,但约 70%在 1 岁前出现进行性双侧感觉神经听力丧失,至 10 岁可出现耳聋<sup>[6]</sup>;此外,扩张型心肌病可在婴儿时期突然发生,部分患儿可因充血性心力衰竭而死亡<sup>[7]</sup>。儿童及青春期患者可出现内分泌和代谢功能紊乱,表现为甲状腺功能减退、生长激素缺乏症、肥胖症、黑棘皮症、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、血脂异常、非酒精性脂肪肝病、肾脏疾病等<sup>[8-9]</sup>。98%的患者出现儿童肥胖症,多数患者患有中度至高度高甘油三酯血症,总胆固醇正常,极易发生急性胰腺炎,血脂异常和 2 型糖尿病,易导致冠状动脉疾病和脂肪肝发展为肝硬化<sup>[10]</sup>。慢性肾脏疾病很常见,进展缓慢,发病可由童年中期到成年,终末期肾病最早可能发生在青少年后期<sup>[11]</sup>。同时部分患者也存在泌尿功能障碍、胃肠功能障碍、抑郁、焦虑等。成年期患者可出现高血压、肾功能衰竭、男性睾

酮低下、性发育延迟及女性高雄激素血症等<sup>[12-13]</sup>。

Alstrom 综合征是由 *ALMS1* 基因中的纯合子或复合杂合子变异引起的单基因疾病,位于 2p13 染色体上,在迄今为止确定的 278 种致病变异中,96%是无义突变或帧移变化(插入和删除)<sup>[9,14]</sup>。突变多发生在外显子 8,10,16 中,1,2,6,7,13,22,23 目前未发现突变<sup>[12,14]</sup>。大多数 Alstrom 综合征为散在病例,国内鲜少有 Alstrom 综合征的病例报道<sup>[15-16]</sup>。目前报道中最多对 50 例中国 Alstrom 综合征患者遗传和表型进行分析<sup>[14]</sup>,分析发现外显子 8、10 和 16 是突变的热点,c. 2090C>A 外显子 8 是中国最常见的变体,其他常见变体包括:c. 2041C>T、c. 3902C>A、c. 4917\_4920del 和 c. 6169\_6170;外显子 10 中的 c. 9154\_9155del;外显子 16 中的 c. 10549C>T、c. 10825C>T、c. 10831\_10832del。有 8 个复发病例中 c. 2041C>T、c. 2090C>A、c. 3902C>A、c. 6169\_6170dup、c. 9154\_9155del 和 c. 10831\_10832del 为中国患者特有变异,而 c. 10825C>T 在全球范围内常见。

本例患者双目失明、听力下降,伴黑棘皮症,辅助检查提示:糖尿病、高甘油三酯血症、肝功能异常、尿蛋白、脂肪肝、亚临床甲状腺功能减退症、白念珠菌感染性阴道炎等,临床特征符合 Alstrom 综合征。本研究中外显子 8 上发现了 1 种新型致病变异的复合杂合子 *ALMS1* 基因 c. 4642\_4658del,为移码

变异,导致蛋白编码在第 1 548 位精氨酸由色氨酸取代,并在随后第 3 位过早产生终止密码子;并在外显子 8 上发现 c. 6316C>T(p. Gln2106Ter)杂合变异,为无义变异,导致蛋白编码在第 2 106 位谷氨酰胺处终止,基因变异符合 Alstrom 综合征。本例患者存在身材矮小、性发育落后,由于家庭经济原因,家长未同意做生长激素、性激素、肾上腺激素、皮质醇等相关检查导致本例病例报告存在局限性。此外,本例患者持续存在代谢性酸中毒,临床未见其他 Alstrom 综合征患者出现此情况,考虑可能与基因病变有关,应引起临床重视。

本病目前无法治愈,多数治疗为对症治疗<sup>[3]</sup>,由于本病可产生严重并发症,Alstrom 综合征患者的寿命通常缩短,患者很少超过 50 岁<sup>[1]</sup>。最佳的治疗方案是在诊断或症状出现时进行相关功能评估,此后定期进行复查,以延缓病情进展。儿童应定期监测生长发育情况,听力、视力需定期检查,在适当的情况下,应为患者提供助听器,以改善沟通。存在心肌病患者应定期进行心血管评估,可采用利尿剂减轻心力衰竭的症状和体征。对肥胖和高胰岛素血症,给予严格的饮食控制、加强锻炼和减肥,可以使用盐酸二甲双胍片或胰岛素致敏剂改善症状。存在内分泌异常患者,如甲状腺功能减退、性腺功能减退、生长激素缺乏症、尿崩症等,可以补充替代疗法,如补充甲状腺素、睾丸激素和生长素等。存在肾脏和膀胱功能障碍的患者,必须定期监测肾功能,晚期肾脏疾病患者需评估是否可以早期肾脏移植。存在神经源性膀胱的症状,如反复尿路感染患者需进行泌尿科评估。存在行为、精神障碍的患者应及时到心理学或行为治疗团队进行治疗。另外,家庭和社会应对此类患儿给予信任、充分的支持及人文关怀。对于确诊 Alstrom 综合征的家庭,建议进行家族隔离,以确定父母等位基因,进行产前诊断和植入前遗传诊断及可及早识别致病变异,减少本病发生。

### 3 结论

Alstrom 综合征是一种罕见的常染色体遗传疾病,其发病是由于 *ALMS1* 基因发生变异导致的,临床表现复杂,存在多种并发症,可导致多系统脏器衰竭。因此,在临床上对于疑似 Alstrom 综合征病例,应尽早行基因检测以明确诊断,早期干预,提高患者生存质量。

### 参考文献

[1] Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, et al. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy[J]. *Intracta-*

*ble Rare Dis Res*, 2021, 10(4): 257-262.

- [2] Hearn T. *ALMS1* and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1): 1-17.
- [3] Cheng WY, Ma MJ, Yuan SQ, et al. New pathogenic variants of *ALMS1* gene in two Chinese families with Alström Syndrome[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1): 386.
- [4] Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, et al. 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[J]. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl*, 1959, 129: 1-35.
- [5] Nasser F, Weisschuh N, Maffei P, et al. Ophthalmic features of cone-rod dystrophy caused by pathogenic variants in the *ALMS1* gene[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(4): e445-454.
- [6] Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey[J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(1): 1-9.
- [7] Nerakh G, Ranganath P. Alström syndrome presenting as isolated dilated cardiomyopathy[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(3): 296-298.
- [8] Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, et al. Comprehensive endocrine-metabolic evaluation of patients with Alström syndrome compared with BMI-matched controls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(7): 2707-2719.
- [9] Tahani N, Maffei P, Dollfus H, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 253.
- [10] Dassi F, Favaretto F, Bettini S, et al. Alström syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Endocrine*, 2021, 71(3): 618-625.
- [11] Baig S, Paisey R, Dawson C, et al. Defining renal phenotype in Alström syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(6): 994-1001.
- [12] Manara R, Citton V, Maffei P, et al. Degeneration and plasticity of the optic pathway in Alström syndrome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(1): 160-165.
- [13] Jaykumar AB, Caceres PS, King-Medina KN, et al. Role of Alström syndrome 1 in the regulation of blood pressure and renal function[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21): e95076.
- [14] Zhang Q, Ding Y, Feng B, et al. Molecular and phenotypic expansion of Alström syndrome in Chinese patients[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 808919.
- [15] 王云芳, 万小艳, 牛瑞兰, 等. Alstrom 综合征两例报道[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(2): 139-144.
- [16] 杨慧杰, 李德, 白卉泠, 等. 一例 *ALMS1* 基因复合杂合突变所致的 Alstrom 综合征的诊疗和基因检测分析[J]. *遗传*, 2022, 44(12): 1148-1157.