

文章编号 1006-8147(2020)06-0572-03

病例报告

Alstrom 综合征 1 例报告及文献复习

魏莹¹, 刘戈力¹, 郑荣秀¹, 牛婧娅²

(1.天津医科大学总医院儿科, 天津 300052; 2.天津医科大学研究生院, 天津 300070)

关键词 ALMS1 基因; Alstrom 综合征; 基因突变; 测序

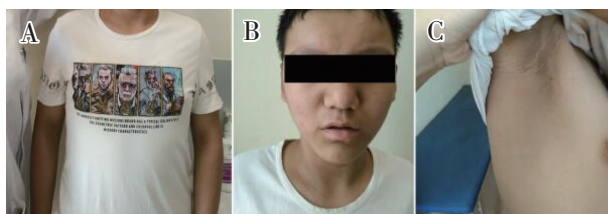
中图分类号 R725

文献标志码 B

Alstrom 综合征(Alstrom syndrome, ALMS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 由 Alstrom 于 1959 年首次报道^[1]。该病发病率约为 1/100 万~9/100 万, 无性别差异, 近亲婚配后代发病率显著增加^[2]。迄今全球报道 ALMS 在 950 例以上^[3], 但国内鲜有报道。该病发病机制尚不明确, 缺少有效治疗方法, 预后极差。本文分析天津医科大学总医院儿科收治的 1 例确诊 ALMS 患儿的临床资料, 结合国内外文献, 探讨该病主要临床特征、诊断及遗传学机制。

1 临床资料

患儿, 男, 11 岁 2 个月, 因近 1 周发现血糖明显升高就诊。患儿为足月顺产, 第 1 胎第 1 产, 围生期未发现异常。自幼肥胖, 智力低下, 5 岁时被诊断为视力残疾(一级)并眼球震颤。9 岁起颈部皮肤逐渐变黑。10 岁时发现高胰岛素血症、高脂血症。除此之外, 患儿还表现有间歇性泡沫尿。患儿奶奶有糖尿病病史, 否认家族中其他成员糖尿病、肾脏疾病、高血压、高脂血症等疾病史(图 1)。



注: A: 患儿肥胖; B: 颈部黑棘皮病; C: 腋下黑棘皮病

图 1 患儿一般情况

入院体格检查: 肥胖体型, 身高 156.8 cm, 体重 64 kg, 腰围 88.5 cm, 体重指数(BMI)25.62 kg/m²; 体温 36.4℃, 脉搏 90 次/min, 呼吸 24 次/min, 收缩压/舒张压: 110/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 全身皮肤较黑, 面部痤疮明显, 眼睑无水肿, 视力减退, 眼球震颤。嗅觉及听力正常。颈部、腋下、腹股沟可

见黑棘皮, 双乳: 左侧乳核 2.5 cm×2.5 cm, 右侧乳核 2.5 cm×2.5 cm。心率 90 次/min, 心音有力, 律齐, 未及杂音。腹软, 腹部皮下脂肪厚, 肝脾肋下未触及, 肾区无叩击痛。性发育 Tanner 分期Ⅲ期。

入院实验室检查: 血气分析电解质正常。谷丙转氨酶 234 IU/L(5~40 IU/L), 谷草转氨酶 48 IU/L(10~40 IU/L), 谷氨酰转肽酶 234 IU/L(7~49 IU/L); 总胆固醇 4.59 mmol/L(3.59~5.17 mmol/L), 甘油三酯 3.27 mmol/L(0.57~1.71 mmol/L), 高密度脂蛋白-胆固醇 0.75 mmol/L(0.8~2.2 mmol/L), 低密度脂蛋白-胆固醇 2.35 mmol/L(1.33~3.36 mmol/L)。尿 β₂ 微球蛋白 0.7 mg/L(0.1~0.3 mg/L)、24 h 尿微量白蛋白 136.9 mg/24 h(0~30 mg/24 h)、24 h 尿白蛋白定量 667.8 mg/24 h(30~150 mg/24 h), 均升高; 血尿素、肌酐未见异常, 胱抑素 C 1.15 mg/L(1.15 mg/L)。0:00、8:00、16:00 促肾上腺皮质激素、皮质醇未见异常, 节律正常。立卧位肾素、血管紧张素、醛固酮未见异常。促卵泡生成素 5.09 IU/L(1.4~18 IU/L), 促黄体生成素 2.15 IU/L(1.5~34.6 IU/L), 催乳素 12.44 ng/mL(2.1~17.7 ng/mL), 雌二醇 24.12 pg/mL(0~40 pg/mL), 孕酮 0.25 ng/mL(0.28~1.22 ng/mL), 睾酮 108.15 ng/mL(241~827 ng/mL)。17α 羟孕酮、人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、血氨、乳酸无异常; 糖化血红蛋白 6.9%, 胰岛细胞抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛素抗体均阴性, 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)提示 2 型糖尿病, 见表 1。

表 1 患儿 OGTT 试验结果

时间	血糖(mmol/L)	胰岛素(μIU/mL)	C 肽(ng/mL)
0 min	4.58	61.93	5.15
30 min	9.94	>300	24.75
60 min	10.09	>300	>30
120 min	12.55	>300	>30
180 min	9.71	>300	22.87

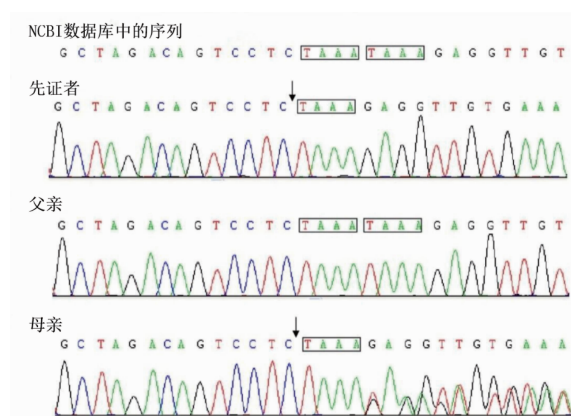
腹部超声示: 肝大, 下界剑突下 23 mm, 右肋下 43 mm, 轻度脂肪肝。泌尿系超声示: 双侧肾上腺未见

基金项目 天津市科技计划项目(19KPHDRC00020); 天津市高等学校科技发展基金计划项目(20140126)

作者简介 魏莹(1971-), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 小儿内分泌; 通信作者: 刘戈力, E-mail: liugeli2001@126.com。

明显占位,输尿管、膀胱未见异常,右侧睾丸大小约 2.9 cm×1.4 cm×1.9 cm,左侧睾丸大小约 2.8 cm×1.2 cm×1.8 cm,双侧睾丸微小结石症,附睾、精索未见异常。心脏超声示:二尖瓣返流,三尖瓣轻度返流。

在获得知情同意后,抽取患儿及其父母静脉血各 2 mL。全外显子捕获测序方法行基因检测发现患儿 ALMS1 基因编码区外显子 8 纯合子 c4907-4910delTAAA,在蛋白序列中发现了移码突变,同时使蛋白的合成提前终止。其母亲鉴定为杂合 c4907-4910 del TAAA,父亲正常。上述基因检测由北京德易东方转化医学研究中心有限公司完成(图 2)。



注:患儿父亲显示正常序列,患儿及其母亲外显子 8 的 4 907-4 910 位点有缺失

图 2 外显子 8 的 4 907-4 910 位点突变序列分析

目前该患儿就读于智障学校,口服二甲双胍以减轻胰岛素抵抗,加用保肝、降脂类药物,同时保护肾脏,减轻尿蛋白。佩戴眼镜调整视力。加强运动,调整饮食,积极改善生活方式以期提高生活质量。

2 讨论

ALMS 由 ALMS1 基因突变引起 ALSM 蛋白缺乏所致。该基因位于染色体 2p13,包含 23 个外显子,编码 4 169 个氨基酸。尽管该基因的功能尚未被详细阐明,但该蛋白广泛表达于多种组织中如中枢神经系统、光感受器、内分泌系统及泌尿生殖系统纤毛细胞中心体和基部^[4],在细胞内物质运输、细胞周期调控、维持纤毛细胞功能和结构稳定、信号通路调节、能量代谢平衡及细胞分化中发挥着重要作用^[5]。由此 ALMS 也被为是人类遗传疾病中与纤毛功能障碍有关的一种纤毛类疾病^[6]。迄今,已报道 316 种 ALMS1 基因突变,包括点突变、缺失、插入及框架位移等^[7]。大部分突变发生在 ALMS1 基因外显子 8、10 和 16,也有少数报道突变位于外显子 9、11、12、15、18 和内含子 17 等;有学者发现约超过 50% 的 ALMS1 突变位于第 8 外显子,与其较大的基因编

码序列(49%)相当^[8]。位于外显子 8、16 的突变所致临床表型多复杂,病情较严重,表现为心脏、眼、耳、肝脏、肾脏等多器官病变,且有糖类、脂类代谢异常^[9]。同时遗传修饰、环境或感染暴露、随机事件,均可导致 ALMS 发病年龄和严重程度发生极大的差异。

本病临床表现复杂,主要包括:(1)视网膜色素变性,视神经萎缩。(2)神经性耳聋。(3)糖尿病,胰岛素抵抗。(4)心脏扩大、心力衰竭、扩张型心肌病。(5)肥胖、黑棘皮症。(6)高尿酸血症。(7)高脂血症。(8)性腺功能低下。(9)肝功能异常,慢性肝炎,肝硬化。(10)肾脏纤维化,缓慢进展的肾功能不全。(11)中枢性尿崩症。(12)身材矮小、脊柱侧突。(13)高血压等^[10]。临床表现根据不同年龄各异。婴儿期易出现视网膜变性,部分病例因扩张型心肌病而表现为充血性心力衰竭;儿童期表现为听力下降、肥胖、高胰岛素血症和 2 型糖尿病;在青春期及成年期更多的以典型 2 型糖尿病、高甘油三酯血症、首发扩张型心肌病等为主要症状,严重胰岛素抵抗所致的黑棘皮病,进行性肝、肺、肾功能障碍,多器官纤维化,男性性腺功能减退症等可能陆续出现^[11]。同时可合并多种内分泌激素紊乱,包括甲状腺功能减退症,胰岛素样生长因子系统的改变,男性睾酮水平低和女性的高雄激素血症^[12]。

本例患儿肥胖,伴黑棘皮症,视力障碍,辅助检查提示 2 型糖尿病、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白-胆固醇降低,肝功能损伤、蛋白尿、脂肪肝等,临床特征符合 ALMS。同时该例患儿发生 ALMS1 基因 c.4907_4910delTAAA 纯合变异,位于第 8 外显子上,为未报道过的新变异。序列分析显示该变异导致氨基酸出现移码突变(p.N1637Kfs*4),蛋白质合成提前终止,产生截断的蛋白。根据美国医学遗传学学会(American College of Medical Genetics,ACMG)的判定标准,该变异位点为致病性(pathogenic)变异,其证据包括:(1)非常强烈的证据(pathogenic-very strong,PVS1):该变异为移码突变,可能导致基因功能丧失。(2)中等证据(pathogenic-moderate,PM2):在正常人群数据库中的频率(allele frequency)为 0.000 6(包括 1000 Genomes,esp6500,gnomAD 和 ExAC 数据库)。(3)支持性的证据(pathogenic-supporting,PP4):临床表型吻合。

目前尚无针对 ALMS 的特异性和根治性治疗手段,多为对症处理,早期诊断和生活指导有助于未来生活质量提高。基因治疗和干细胞治疗是未来的研究方向,已有一些研究证实了基因治疗技术在恢复纤毛功能方面取得成功^[13]。

参考文献:

- [1] Alstrom C H, Hallgren B, Nilsson L B, 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):1
- [2] Cruz-Aguilar M, Galaviz-Hernández C, Hiebert-Froese J, et al. A nonsense ALMS1 mutation underlies alström syndrome in an extended Mennonite kindred settled in North Mexico[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(6):397
- [3] Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1):1
- [4] Waldman M, Han J C, Reyes-Capo D P, et al. Alström syndrome: renal findings in correlation with obesity, insulin resistance, dyslipidemia and cardiomyopathy in 38 patients prospectively evaluated at the NIH clinical center[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 125(1/2):181
- [5] Álvarez-Sm Á, Castro-Ss C, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives [J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 21(8):171
- [6] Priya S, Nampoothiri S, Sen P, et al. Bardet-Biedl syndrome: genetics, molecular pathophysiology, and disease management[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(9):620
- [7] 蔡清霞, 常国营, 丁宇, 等. 儿童 Alstrom 综合征 1 例报告及文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(4):278
- [8] Marshall J D, Muller J, Collin G B, et al. Alström syndrome: mutation spectrum of ALMS1[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(7):660
- [9] Tsai M C, Yu H W, Liu T, et al. Rare compound heterozygous frameshift mutations in ALMS1 gene identified through exome sequencing in a taiwanese patient with alström syndrome[J]. *Front Genet*, 2018, 9:110
- [10] 匡蕾, 王炜, 叶山东, 等. Alstrom 综合征一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(3):189
- [11] Casey J, Mcgettigan P, Brosnahan D, et al. Atypical Alstrom syndrome with novel ALMS1 mutations precluded by current diagnostic criteria[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(2/3):55
- [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
- [13] 张倩文. Alstrom 综合征的发病机制及诊治进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(1):59

(2020-06-18 收稿)

(上接第 571 页)

参考文献:

- [1] 韩连书. 先天性肾上腺皮质增生症诊治现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(6):410
- [2] 罗飞宏. 先天性肾上腺皮质增生症诊断治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(8):564
- [3] Papadakis G, Kandaraki E A, Tseniklidi E, et al. Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: distinct characteristics and common findings. a systematic review[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:388
- [4] Zhang B, Lu L, Lu Z. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2):481
- [5] Kopacek C, Prado M J, da Silva C, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2019, 95(3):282
- [6] Güran T, Tezel B, Gürbüz F, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in turkey: a pilot study with 38,935 Infants[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(1):13
- [7] 张晓青, 王丽丽, 余永国, 等. 21-羟化酶缺乏症患者基因突变分析[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2014, 2:55
- [8] Livadas S, Bothou C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia: a patient-oriented approach[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:366
- [9] Kurtoglu S, Hatipoğlu N. Non-classical congenital adrenal hyperplasia in childhood[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(1):1
- [10] Akhtar N, Hayat Z, Bari A. Female pseudo hermaphroditism; late onset congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30(3):458
- [11] Chesover A D, Millar H, Sepiashvili L, et al. Screening for nonclassical congenital adrenal hyperplasia in the era of liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4(2):1
- [12] 梁雁, 罗小平. 非经典先天性肾上腺皮质增生症诊治现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(6):418
- [13] Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia[J]. *Endocrinol Invest*, 2011, 34:660
- [14] 谢波波, 陈少科, 范歆, 等. 33 例先天性肾上腺皮质增生症患者 CYP21A2 基因突变研究. 第十四次全国医学遗传学学术会议书面交流[C]. 北京: 中国学术期刊电子出版社, 2015:307
- [15] Falhammar H, Nordenstrom A. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome[J]. *Endocrine*, 2015, 50:32
- [16] 林小梅, 吴本清, 黄进洁, 等. 先天性肾上腺皮质增生症 1 例 CYP21A2 基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(11):942
- [17] Macut D, Zdravkovic V, Bjekic-Macut J, et al. Metabolic perspectives for non-classical congenital adrenal hyperplasia with relation to the classical form of the disease[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:681

(2020-05-01 收稿)