

## · 综述 ·

## Alström 综合征的研究进展

刘兰荣 李红 时立新

**【摘要】** Alström 综合征是一种隐性的单基因细胞纤毛遗传性疾病,由ALMS1基因突变引起,其典型特征为视锥-杆体细胞营养不良、听力损失、儿童腹型肥胖、胰岛素抵抗和高胰岛素血症、2型糖尿病、高甘油三酯血症、成年期身材矮小、心肌病和进行性肺、肝、肾功能障碍。ALMS1基因缺陷包括插入、删除和无义突变,导致蛋白质截短。ALMS1蛋白位于所有受疾病影响的纤毛细胞中心体、基底部和细胞溶质组织。具有维护纤毛功能和结构的作用,另外在细胞内运输、纤毛信号通路调节、细胞分化等方面也发挥作用。但ALMS1确切的致病机制不明。Alström综合征不同年龄阶段临床特征不同,初步诊断依赖于临床症状,但确诊依赖于ALMS1基因检测。目前,Alström综合征尚无根治方法,主要治疗措施局限于临床症状的对症处理和生活质量的改善,因此必须继续研究疾病的分子致病机制,进而明确基因治疗靶点,开辟个性化治疗道路。

**【关键词】** Alström 综合征;ALMS1基因;细胞纤毛病

**基金项目:**贵州省科技计划项目(2012039)

**Research progress of Alström syndrome** Liu Lanrong, Li Hong, Shi Lixin. Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Li Hong, lihong3@medmail.com.cn

**【Abstract】** Alström syndrome, a recessive monogenic ciliopathy caused by mutations in ALMS1 gene, is typically characterized by cone-rod dystrophy, hearing loss, childhood truncal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, type 2 diabetes, hypertriglyceridemia, short stature in adulthood, cardiomyopathy, progressive pulmonary, hepatic and renal dysfunction. ALMS1 gene defects include insertions, deletions and nonsense mutations leading to protein truncations. ALMS1 protein is found in centrosomes, basal bodies and cytosol of all tissues affected by the disease. In addition to its role in ciliary function and structure maintenance, this protein has been implicated in intracellular trafficking, regulation of cilia signaling pathways, cellular differentiation and among others. The precise function of ALMS1 protein remains elusive. The preliminary diagnosis is made on the basis of different clinical characteristics of different age stages. Genetic testing would confirm the diagnosis. So far, there is no specific therapy for Alström syndrome, the main treatment is limited to improve clinical symptoms and quality of life for patients. Researching molecular pathogenic mechanism and gene therapy targets of the disease, could open the way to personalized therapies for individuals with Alström syndrome in the future.

**【Key words】** Alström syndrome;ALMS1 gene;Ciliopathies

**Fund program:** Science and Technology Planning Project of Guizhou Province of China(2012039)

Alström 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,其特点是多器官受累,包括婴儿期视锥-杆体细胞营养不良、听力损失、儿童期腹型肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高甘油三酯血症、成年期身材矮小、扩张型心肌病、进行性肺、肝、肾功能障碍和不明原因多器官纤维化<sup>[1-2]</sup>。人

群普遍患病率不足百万分之一,无性别差异,常见于近亲婚配,随着疾病的发展,最终导致器官衰竭甚至丧失生命,患者的生存年龄很少超过 50 岁<sup>[3-4]</sup>。至今世界报道约 700 例,国内报道仅 10 余例<sup>[5]</sup>。现就此病综述如下。

### 1 病因与发病机制

Alström 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,ALMS1 基因是唯一确定与本病发病相关的基因,位于 2p13,包含 23 个外显子,编码 4 169 个

氨基酸,组成相对分子质量大约 461 200 的蛋白质<sup>[6]</sup>。目前为止,大多数致病性突变发生于外显子 7 下游,聚集在 ALMS1 基因外显子 8 (49%)、10 (17%)、16 (19%),称为致病热点区<sup>[7]</sup>。但对土耳其患者研究中有不同百分比,其中外显子 8 和外显子 10 突变共占 72%,大多数突变为纯合突变和复合杂合突变,也发现三等位点基因突变<sup>[8]</sup>。Marshall 等<sup>[7]</sup>对多个国家、多种族研究显示,在外显子 3、5、8、9、10、12、14、15、16、17、18、19、21 和内含子 2、9、15 也发现突变位点,另外还发现拼接位点突变。至今全球已鉴定出 Alström 综合征有 239 种致病性基因突变,绝大多数(96%)突变是无义突变和移码突变(插入或缺失),导致不成熟蛋白提前截短<sup>[7]</sup>。ALMS1 蛋白位于患者纤毛细胞中心体和基底部,广泛表达于各个受累器官、组织,导致其病理变化,在细胞周期调控、鞭毛运输中起重要作用<sup>[9-10]</sup>。最近研究表明,ALMS1 在细胞运动、细胞基质产生、红细胞转铁蛋白交换、葡萄糖转运蛋白 4 抗体和跨膜受体蛋白 1 抗体中也发挥重要作用<sup>[11-14]</sup>。但其精确分子致病机制尚未完全阐明。

## 2 临床表现

幼儿期出现的首发临床症状及严重程度存在很大差异。这种差异同样存在于来自同一个家庭且存在相同致病基因<sup>[15]</sup>。本病的症状往往导致多器官衰竭,减少患者寿命,其相关的临床特征见表 1。

表 1 Alström 综合征患者的临床症状

内分泌和代谢特征	眼部特征	其他特征
儿童期肥胖	眼球震颤	感觉神经性耳聋
身材矮小	畏光	心肌病
胰岛素抵抗和糖尿病	视网膜营养不良	进行性肺、肝和肾功能障碍
高脂血症	子荚膜白内障	脊柱侧凸
生长激素缺乏症	幼年失明	智力正常
原发性甲状腺功能减退		
性腺功能减退与不孕不育		

几乎 100% 的 Alström 综合征患者存在光感知障碍。视网膜营养不良和视力损害出现于出生至生后 15 个月,常伴随畏光和眼球震颤<sup>[6]</sup>。一般视锥体细胞先受损伤,表现为雷伯氏先天性黑蒙,全色盲,视杆细胞随之受到影响,最终导致早期失明<sup>[16]</sup>。Alström 综合征的另外一个重要特性是进行性双侧感音神经性听力损伤或耳聋,70% 的患者发生于 10~20 岁<sup>[2]</sup>。早期感觉神经功能变化对儿童的社会发展及他们对外部环境的适应能力会产生重要影响。

许多 Alström 综合征患者 5 岁时出现腹型肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高脂血症<sup>[17]</sup>。这些症状可能进展为 2 型糖尿病且常伴随着黑棘皮症。2 型糖尿病可出现于童年、青春期或成年期,平均年龄 16 岁<sup>[2]</sup>。虽然早期发生 2 型糖尿病,但很少出现糖尿病周围神经病变,ALMS1 基因突变可能某种程度上抑制 2 型糖尿病引起神经病变的发生,但发生机制不明<sup>[18]</sup>。高甘油三酯血症是另一种常见的临床特征,高甘油三酯血症和胰岛素抵抗、高胰岛素血症、肥胖之间没有明显的相关性,但可导致急性胰腺炎的发生<sup>[17]</sup>。

70% 的患者于儿童或青少年时期出现扩张性心肌病或充血性心力衰竭,是死亡的常见原因之一<sup>[19]</sup>。充血性心力衰竭往往在出生后的 1 周突然出现,先于 Alström 综合征的其他临床特征,这可能与纤维化过程造成心肌肥厚和扩张进而影响心室功能有关<sup>[1, 20]</sup>。另外,动脉运动速度显著降低和主动脉收缩压增加表明中央动脉硬化,可能导致心肌病的发展<sup>[21]</sup>。

Alström 综合征患者可出现性腺功能减退症引起男性不育,女性可见多囊卵巢综合征、多毛症、雄激素过多症,可能与胰岛素抵抗有关<sup>[1]</sup>。其他内分泌疾病包括甲状腺功能减退症(常发生于青春期)、生长激素/胰岛素样生长因子-1 缺乏引起的身材矮小<sup>[2, 22]</sup>。

Alström 综合征患者其他共同特征包括肾和肺功能衰竭、肝功能障碍,尸检显示患者有多种器官纤维化,包括肝、肾、卵巢和细精管等,但机制不明<sup>[2]</sup>。

大多数 Alström 综合征患者智力正常,少数有轻度至中度精细运动技能和智力发育延迟,大约 45% 的患儿出现学习障碍,也可出现失神发作和一般睡眠障碍<sup>[2, 23]</sup>。这可能与感觉受损相关,患者是否出现精神疾病尚未确定。

## 3 诊断

Alström 综合征常累及多个系统,临床表现复杂多样,不同年龄阶段临床特征不同,初步诊断依赖于临床症状,但确诊依赖于基因检测<sup>[1]</sup>。不同年龄阶段(婴儿期、童年期、成年期)的诊断标准见表 2。

## 4 鉴别诊断

Alström 综合征属于一种细胞纤毛病,与其他细胞纤毛病如 Bardet-Biedl 综合征和 Wolfram 综合征等存在表型重叠,特别是 Bardet-Biedl 综合征<sup>[24]</sup>。另外,Alström 综合征一些临床特征的延迟出现易导致误诊。

表 2 Alström 综合征的诊断标准

诊断标准	出生~2 岁 <sup>a</sup>	3~14 岁	15 岁以上
证据 <sup>b</sup>	2 个 ALMS1 基因突变	2 个 ALMS1 基因突变	2 个 ALMS1 基因突变
最低诊断要求	2 个主要的标准或 1 个主要标准 + 2 个次要标准	2 个主要的标准或 1 个主要标准 + 3 个次要标准	2 个主要标准和 2 个次要标准或 1 个主要标准 + 4 个次要标准
主要诊断标准	ALMS1 存在 1 个等位基因突变和 (或)有 Alström 综合征的家族史  视力损伤(眼球震颤、畏光)	ALMS1 存在 1 个等位基因突变和 (或)有 Alström 综合征的家族史  视力损伤(眼球震颤、畏光、视力敏 感度下降、若患儿可接受检测, ERG 测试呈现锥体视细胞营养不 良)	ALMS1 存在 1 个等位基因突变和(或) 有 Alström 综合征的家族史  视力损伤(婴儿期/儿童期眼球震颤、失 明、ERG 测试呈现锥-杆视细胞营养不 良)
次要诊断标准	肥胖;扩张型心肌病/充血性心力 衰竭	肥胖和(或)胰岛素抵抗和(或) 2 型糖尿病;扩张型心肌病/充血 性心力衰竭;听力损失;肝功能障 碍;肾功能衰竭;骨龄提前	肥胖和(或)胰岛素抵抗和(或)2 型糖尿 病;扩张型心肌病/充血性心力衰竭的病 史;听力损失;肝功能障碍失代偿;肾功 能衰竭;身材矮小;男性:性腺功能减退; 女性:月经失调和(或)雄激素过多症
其他支持诊断	反复呼吸道感染;智力正常;发育 延迟	反复呼吸道感染;智力正常;生长 发育延迟;高脂血症;脊柱侧凸;平 宽脚;甲状腺功能减退症;高血压; 生长激素缺乏;反复性尿路感染	反复呼吸道感染;智力正常;生长发育延 迟;高脂血症;脊柱侧凸;平宽脚;甲状腺 功能减退;高血压;生长激素缺乏;反复 性尿路感染/泌尿系功能障碍;脱发

注:a:随患儿逐渐长大,Alström 综合征诊断标准应重新评估;b:两个基因突变,一个来自父亲,一个来自母亲;ERG:视网膜电图

Bardet-Biedl 综合征又称为性幼稚-色素性视网膜炎-多指畸形综合征,是以肥胖、智力低下、多指(趾)或并指(趾)畸形、色素性视网膜病致视力进行性减退、性腺发育不良等为特征的一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病。Alström 综合征多数无智力低下、多指(趾)或并指(趾)畸形,检测 BBS 基因突变可明确诊断<sup>[25]</sup>。

Wolfram 综合征是一种常染色体隐性遗传性疾病,又被称尿崩症-糖尿病-视神经萎缩-耳聋综合征,其特点是早期糖尿病和双边视神经萎缩。Alström 综合征以眼部病变、视力受损为首发症状,之后依次出现肥胖、听力受损、2 型糖尿病等。而 Wolfram 综合征常首先出现 1 型糖尿病的症状,继后出现视力听力受损,这将成为两者主要鉴别点,检测 WFS1(染色体 4p16.1)基因突变可与 Alström 综合征明确鉴别。

## 5 治疗

近年来,尽管已经对细胞纤毛遗传性疾病进行一些药理试验,主要集中在恢复肾脏或肝脏功能如多囊肾疾病、延缓 Bardet-Biedl 综合征的视网膜变性,但对其他器官研究有限<sup>[26-28]</sup>。目前,Alström 综合征尚无根治方法,主要治疗措施仍是局限于临床症状的对症处理和生活质量的改善,因此必须继续研究疾病的分子致病机制,进而明确基因治疗靶点。

总之,Alström 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,分子水平研究病变与基因突变有关。随着基因检测、定位及基因治疗的进展,有望找到根本的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Marshall JD, Beck S, Maffei P, et al. Alström syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(12): 1193-1202. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201933.
- [2] Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(6): 675-683. DOI: 10.1001/archinte.165.6.675.
- [3] Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, et al. Spectrum of ALMS1 variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome[J]. Hum Mutat, 2007, 28(11): 1114-1123. DOI: 10.1002/humu.20577.
- [4] Aldahmesh MA, Abu-Safieh L, Khan AO, et al. Allelic heterogeneity in inbred populations: the Saudi experience with Alström syndrome as an illustrative example[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(4): 662-665. DOI: 10.1002/ajmg.a.32753.
- [5] 罗建华, 于瑞萍, 顾燕, 等. Alström 综合征临床特征分析及 2 例报告[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(11): 897-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10006699.2011.07.007.
- [6] Marshall JD, Maffei P, Collin GB, et al. Alström syndrome: genetics and clinical overview[J]. Curr Genomics, 2011, 12(3): 225-235. DOI: 10.2174/138920211795677912.
- [7] Marshall JD, Muller J, Collin GB, et al. Alström Syndrome: mutation spectrum of ALMS1[J]. Hum Mutat, 2015, 36(7): 660-668. DOI: 10.1002/humu.22796.
- [8] 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. DOI: 10.1038/jhg.2014.85.
- [9] Jagger D, Collin G, Kelly J, et al. Alström syndrome protein ALMS1 localizes to basal bodies of cochlear hair cells and regulates cilium-dependent planar cell polarity[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(3): 466-481. DOI: 10.1093/hmg/ddq493.

- [10] Collin GB, Marshall JD, King BL, et al. The Alström syndrome protein, ALMS1, interacts with  $\alpha$ -actinin and components of the endosome recycling pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e37925. DOI:10.1371/journal.pone.0037925.
- [11] Shenje LT, Andersen P, Halushka MK, et al. Mutations in Alström protein impair terminal differentiation of cardiomyocytes [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3416. DOI:10.1038/ncomms4416.
- [12] Louw JJ, Corveleyn A, Jia Y, et al. Homozygous loss-of-function mutation in ALMS1 causes the lethal disorder mitogenic cardiomyopathy in two siblings [J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57 (9): 532-535. DOI:10.1016/j.ejmg.2014.06.004.
- [13] Favaretto F, Milan G, Collin GB, et al. GLUT4 defects in adipose tissue are early signs of metabolic alterations in Alms1GT/GT, a mouse model for obesity and insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109540. DOI: 10.1371/journal.pone.0109540.
- [14] Leitch CC, Lodh S, Prieto-Echagüe V, et al. Basal body proteins regulate Notch signaling through endosomal trafficking [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127 (Pt 11): 2407-2419. DOI:10.1242/jcs.130344.
- [15] Mahamid J, Lorber A, Horovitz Y, et al. Extreme clinical variability of dilated cardiomyopathy in two siblings with Alström syndrome [J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34 (2): 455-458. DOI: 10.1007/s00246-012-0296-6.
- [16] Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, et al. Alström syndrome. Report of 22 cases and literature review [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105 (7): 1274-1280. DOI: 10.1016/S0161-6420 (98) 97033-6.
- [17] Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives [J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 8: 171-179. DOI:10.2147/TACG.S56612.
- [18] Paisley RB, Paisley RM, Thomson MP, et al. Protection from clinical peripheral sensory neuropathy in Alström syndrome in contrast to early-onset type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (3): 462-464. DOI:10.2337/dc08-1584.
- [19] Hoffman JD, Jacobson Z, Young TL, et al. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alström syndrome: a report of four sibs [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 135 (1): 96-98. DOI: 10.1002/ajmg.a.30688.
- [20] Makaryus AN, Zubrow ME, Marshall JD, et al. Cardiac manifestations of Alström syndrome: echocardiographic findings [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20 (12): 1359-1363. DOI: 10.1016/j.echo.2007.04.033.
- [21] Smith JC, McDonnell B, Retallick C, et al. Is arterial stiffening in Alström syndrome linked to the development of cardiomyopathy? [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37 (2): 99-105. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01759.x.
- [22] Romano S, Maffei P, Bettini V, et al. Alström syndrome is associated with short stature and reduced GH reserve [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79 (4): 529-536. DOI:10.1111/cen.12180.
- [23] Joy T, Cao H, Black G, et al. Alström syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 49. DOI:10.1186/1750-1172-2-49.
- [24] Farmer A, Aymé S, de Heredia ML, et al. EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alström syndrome and Bardet-Biedl syndrome [J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 130. DOI:10.1186/1471-2431-13-130.
- [25] Kute VB, Vanikar AV, Gumber MR, et al. Bardet-biedl syndrome: a rare cause of chronic kidney disease [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28 (2): 201-205. DOI: 10.1007/s12291-012-0275-y.
- [26] Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18 (2): 99-106. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283262ab0.
- [27] Chang MY, Ong AC. Mechanism-based therapeutics for autosomal dominant polycystic kidney disease: recent progress and future prospects [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (1): c25-c34; discussion c35. DOI:10.1159/000334166.
- [28] Mockel A, Obringer C, Hakvoort TB, et al. Pharmacological modulation of the retinal unfolded protein response in Bardet-Biedl syndrome reduces apoptosis and preserves light detection ability [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (44): 37483-37494. DOI: 10.1074/jbc.M112.386821.

(收稿日期:2016-12-06)

## · 消息 ·

### 2017 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：W 86。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730 022-83336731

本刊编辑部