

· 临床研究 ·

## 伴有肝硬化的 Alstrom 综合征基因分析并文献复习

孔桂萍, 刘志峰\*

南京医科大学附属儿童医院消化科, 江苏 南京 210008

[关键词] Alstrom 综合征; 肝硬化; 基因分析

[中图分类号] R575.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)04-579-02

doi:10.7655/NYDXBNS20190422

Alstrom 综合征(Alstrom syndrome, AS)作为一种常染色体隐性遗传病,主要临床特点包括:2型糖尿病、视网膜变性、听力丧失、肝肾功能损害、高甘油三酯、多器官功能障碍等<sup>[1]</sup>。自1959年 Carl-Henry Alstrom 对该病进行首次描述以来<sup>[2]</sup>,至今国内外临床已报道500余例,我国仅有个例报道,多以视力、听力减退、糖尿病、性腺发育异常为主<sup>[3-5]</sup>。在本文所述病例中,发现了国内首例以肝硬化为主要表现的AS患儿,并且通过基因检测确定了一种新的纯合无义突变,同时对相关文献进行了复习。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

患者,男,15岁,因“反复肝功能异常半年”来我院就诊。既往史:患者智力正常,但生后第1年即发现视力下降,3岁后仅存少许光感,伴有听力受损,目前就读于聋哑学校,父母体健,非近亲婚配。

#### 1.2 方法

获得知情同意后,对患儿及家长进行基因全外显子测序,由北京智因东方转化医学研究中心协助完成。使用 BloodGen Midi Kit(北京康为世纪生物科技有限公司)提取患者全基因组DNA,构建文库,应用 Illumina Hiseq XTen 平台对全基因组进行高通量测序,利用 Illumina 官方 Basecall 分析软件 BclTo-Fastq 得到原始数据。测序数据运用 BWA 软件与 UCSC 数据库提供的人类基因组 hg19 参考序列进行比对。根据测序深度、突变质量,对检测得到的单

核苷酸多态性和插入缺失数据进行过滤筛选,得到高质量可靠的突变。使用 SIFT 利用基于同源比对、蛋白结构的保守性等算法,预测筛选出的变异对蛋白质的影响。对明确或可能与受检者临床表型相关的基因突变,采用一代测序(Sanger法)验证。

### 2 结果

患儿超声检查显示肝脏体积增大,肝左叶探及再通的脐静脉,脾脏体积增大,胆道系统未见明显异常。实验室检测显示丙氨酸氨基转移酶 97 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 112 U/L 和甘油三酯 3.55 mmol/L。全血细胞计数显示白细胞  $3.68 \times 10^9$  个/L,血红蛋白 97 g/L,血小板  $71 \times 10^9$  个/L。馒头餐及 C 肽释放试验提示 2 型糖尿病(表 1)。肝穿刺示:肝细胞结节性增生,伴结节周围慢性炎及变性坏死,肝细胞肿胀,空泡变性,可见糖原核,纤维间隔中见胆管增生明显,考虑活动性肝硬化。入院时随机血糖 19.57 mmol/L,雌二醇 169.2 pmol/L,催乳素 344 mU/L,促卵泡激素 14.33 mU/mL。其他如自身免疫学肝炎相关抗体、甲肝、乙肝、丙肝、丁肝、戊肝、肿瘤标志物、铜蓝蛋白等检查均未见异常。

表 1 患儿馒头餐试验及 C 肽释放试验

项目	空腹	餐后 30 min	餐后 1 h	餐后 2 h	餐后 3 h
血糖(mmol/L)	8.25	10.75	14.45	17.09	17.68
C 肽(ng/mL)	4.12	4.73	5.78	9.73	11.62

基因测序发现,患儿存在 ALMS1 基因纯合突变,即 c.3896C>A(E8),p.1299,S>X(2871)(图 1)。其父为 ALMS1 基因杂合突变(图 2),其母也为 ALMS1 基因杂合突变(图 3)。

[基金项目] 国家专科建设项目小儿消化专业资助(201298)  
\*通信作者(Corresponding author),E-mail:liuzfnj@hotmail.com

NCBI参照序列:

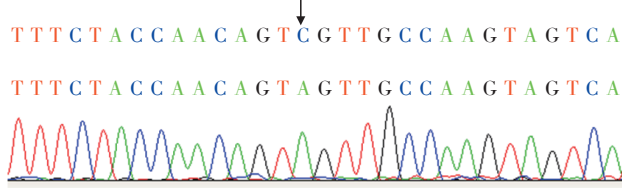


图1 患儿序列ALMS1基因纯合突变

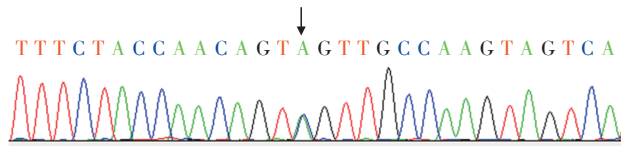


图2 患儿父亲序列ALMS1基因杂合突变

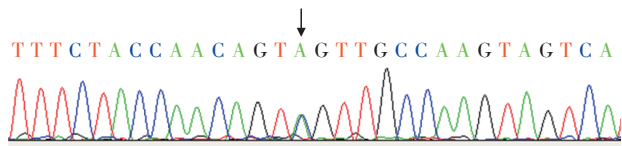


图3 患儿母亲序列ALMS1基因杂合突变

### 3 讨论

AS主要通过临床表现和ALMS1基因检测来诊断,目前通用的临床诊断标准为:①生后第1年出现视网膜病变和肥胖;②7个主要标准(感音神经性耳聋、扩张型心肌病、2型糖尿病、肺功能障碍、肝功能障碍、沁尿功能障碍、肾功能不全)至少符合3条;③没有并指和智力低下<sup>[6]</sup>。依据该标准,本例患儿生后进行性视力下降、感音神经性听力丧失、肝硬化和2型糖尿病表现,结合其基因分析报告,最终诊断为AS。

AS现在被认为是一种纤毛疾病。在过去的20年中,纤毛的研究已经取得了显著的进展,人们发现越来越多的人类遗传疾病是由定位于纤毛的蛋白质破坏而导致的。这些纤毛疾病与相关蛋白质的功能一样多样化,涵盖了一系列重叠表型,范围包括迟发性的临床表型到胚胎期的严重缺陷等。纤毛被分成不同的几类,其中的“感觉纤毛”可以作为细胞随身携带的“小雷达”,感受外界的刺激,包括光感受器、机械感受器、渗透压感受器、温度感受器、激素感受器和声音感受器,这些感受器将其接受的信号转入细胞内,使细胞可以快速的捕捉外界信号,并迅速的做出反应<sup>[7]</sup>。迄今为止,纤毛疾病特征与超过40种基因突变有关<sup>[7-8]</sup>。目前ALMS1是唯一确定与AS发病相关的基因,定位于2p13,包含23个外显子,编码由4169个氨基酸组成分子量大约461 kDa的蛋白质<sup>[9]</sup>。ALMS1广泛表达于中枢神经系统、光感受器、内分泌系统、体外循

环系统及泌尿生殖系统的纤毛细胞中心体和基底部,在鞭毛运输及维持纤毛细胞功能中起着重要作用<sup>[10-11]</sup>。

AS的管理需要涉及多个学科,主要是针对相应并发症的治疗。部分儿童从生后第1年就有视力下降,2型糖尿病或听力障碍等,而其他特征会随着孩子的成长而发展,早期很难发现。随着患儿进入青春期,临床会出现失明、听力障碍、2型糖尿病、高甘油三酯血症、肝肾功能障碍或扩张型心肌病等。成年后可出现女性身材矮小,男性性腺机能减退等表现<sup>[6]</sup>。由于心肌病、糖尿病、高甘油三酯血症和与全身纤维化相关的进行性多器官功能障碍等并发症,预期寿命往往低于50岁<sup>[12]</sup>。如果能够早期进行基因检测不仅可以明确诊断,利于早期干预,还可以揭示某些单发的心肌病、视网膜营养不良、糖尿病和耳聋等基础病因,具有较大的临床价值。在基因测序方面,有研究已经确定了109个新突变位点,将已知ALMS1突变的数目扩大到239个,其中突变热点通常发生在外显子16(41%),10(27%)和8(25%)<sup>[9]</sup>。在此基础上,进行有针对性的外显子测序有助于对疑似AS病例进行早期、快速、有效、经济的诊断,医患双方将会有很大受益。

本例基因突变位点在EXAC数据库中有记录,但该纯合位点的患者在国内外属首次发现。以肝硬化为主要表现的AS在国内亦属首次报道。此次病例的发现,有助于加深我们对该疾病临床表现及基因型频谱的了解,特别是在国内人群中,利于提前发现、提前干预。

### [参考文献]

[1] Silan F, Gur S, Kadioglu LE, et al. Characteristic findings of alstrom syndrome with a case report[J]. OJCD, 2013, 3(1):75-77

[2] 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):1-35

[3] 匡蕾,王炜,叶山东,等. Alstrom综合征1例[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(3):189-190

[4] 王丹丹,倪世宁,石星,等. Alstrom综合征患儿ALMS1基因突变分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(10):1378-1381

(下转第594页)

- Immunol, 2017, 8: 1256
- [14] Makino T, Jain M, Montrose DC, et al. Multiphoton tomographic imaging: a potential optical biopsy tool for detecting gastrointestinal inflammation and neoplasia [J]. Cancer Prev Res(Phila), 2012, 5(11): 1280-1290
- [15] Lee S, Lee JH, Park JH, et al. *In vivo* 3D measurement of moxifloxacin and gatifloxacin distributions in the mouse cornea using multiphoton microscopy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25339
- [16] Wang T, Jang WH, Lee S, et al. Moxifloxacin: Clinically compatible contrast agent for multiphoton imaging [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27142
- [17] Lee JH, Le VH, Lee S, et al. Two-photon microscopy of fungal keratitis-affected rabbit cornea *ex vivo* using moxifloxacin as a labeling agent [J]. Exp Eye Res, 2018, 174: 51-58
- [18] Jang WH, Park A, Wang T, et al. Two-photon microscopy of Paneth cells in the small intestine of live mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14174
- [19] Lee JH, Kim KH, Lee S, et al. Two-photon microscopy of the mouse peripheral cornea *ex vivo* [J]. Cornea, 2016, 35 (Suppl 1): S31-S37
- [20] Wirtz S, Popp V, Kindermann M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation [J]. Nat Protoc, 2017, 12(7): 1295-1309
- [21] Cui G, Yuan A. A systematic review of epidemiology and risk factors associated with chinese inflammatory bowel disease [J]. Front Med(Lausanne), 2018, 5: 183
- [22] Schurmann S, Foersch S, Atreya R, et al. Label-free imaging of inflammatory bowel disease using multiphoton microscopy [J]. Gastroenterology, 2013, 145(3): 514-516
- [23] Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 1997, 61(3): 377-392
- [24] Wirtz M, Kleeff J, Swoboda S, et al. Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(5): 875-877

[收稿日期] 2018-10-19

(上接第580页)

- [5] 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): 278-281
- [6] Ozanturk A, Marshall JD, Collin GB, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alstrom syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alstrom syndrome in Turkey [J]. Hum Genet, 2015, 60(1): 1-9
- [7] Friedhelm H, Thmoas B, Nicholas K. Ciliopathies [J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1533-1543
- [8] Vaisse C, Reiter JF, Berbari NF. Cilia and obesity [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(7): 1-13
- [9] Marshall JD, Muller J, Collin GB, et al. Alstrom syndrome: mutation spectrum of ALMS1 [J]. Hum Mutat, 2015, 36 (7): 660-668
- [10] Leitch CC, Lodh S, Prieto-Echagüe V, et al. Basal body proteins regulate Notch signaling through endosomal trafficking [J]. J Cell Sci, 2014, 127: 2407-2419
- [11] Shenje LT, Andersen P, Halushka MK, et al. Mutations in Alström protein impair terminal differentiation of cardiomyocytes [J]. Nat Communications, 2014, 5: 3416
- [12] Marshall JD, Maffei P, Collin GB, et al. Alstrom syndrome: genetics and clinical overview [J]. Curr Genomics, 2011, 12(3): 225-235

[收稿日期] 2018-11-27