mutation in the alpha subunit of cone transducin (GNAT2)[J]. J Med Genet, 2002, 39(9): 656-660. DOI: 10.1136/jmg.39.9.656.
[21] Cai K, Itoh Y, Khorana HG. Mapping of contact sites in complex formation between transducin and light-activated rhodopsin by covalent crosslinking: use of a photoactivatable reagent[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(9): 4877-4882. DOI: 10.1073/pnas.051632898.
[22] Rosenberg T, Baumann B, Kohl S, et al. Variant phenotypes of incomplete achromatopsia in two cousins with GNAT2 gene mutations[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4256-4262. DOI: 10.1167/iovs.04-0317.
[23] Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(2): 291-297. DOI: 10.1136/bjo.2003.027102.
[24] Grau T, Artemyev NO, Rosenberg T, et al. Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(4): 719-730. DOI: 10.1093/hmg/ddq517.
[25] Muradov KG, Boyd KK, Martinez SE, et al. The GAFa domains of rod cGMP-phosphodiesterase 6 determine the selectivity of the enzyme dimerization[J]. J Biol Chem, 2003, 278(12): 10594-10601. DOI: 10.1074/jbc.M208456200.
[26] Kohl S, Coppieters F, Meire F, et al. A nonsense mutation in PDE6H causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(3): 527-532. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.006.
[27] Ansar M, Santos-Cortez RL, Saqib MA, et al. Mutation of ATF6 causes autosomal recessive achromatopsia[J]. Hum Genet, 2015, 134(9): 941-950. DOI: 10.1007/s00439-015-1571-4.
[28] Lee EJ, Chiang WJ, Kroeger H, et al. Multiexon deletion alleles of ATF6 linked to achromatopsia[J/OL]. JCI Insight, 2020, 5(7): e136041[2025-04-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271167/. DOI: 10.1172/jci.insight.136041.
[29] Biel M, Seeliger M, Pfeifer A, et al. Selective loss of cone function in mice lacking the cyclic nucleotide-gated channel CNG3[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(13): 7553-7557. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7553.
[30] Michalakis S, Mühlfriedel R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the CNGA3$^{-/-}$ mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function[J]. Mol Ther, 2010, 18(12): 2057-2063. DOI: 10.1038/mt.2010.149.
[31] Sidjanin DJ, Lowe JK, McElwee JL, et al. Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACHM3[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(16): 1823-1833. DOI: 10.1093/hmg/11.16.1823.
[32] Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, et al. Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(16): 3161-3175. DOI: 10.1093/hmg/ddr218.
[33] Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, et al. Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia[J]. Nat Med, 2007, 13(6): 685-687. DOI: 10.1038/nm1596.
[34] Fischer MD, Michalakis S, Wilhelm B, et al. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in achromatopsia: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(6): 643-651. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1032.
[35] Reichel FF, Michalakis S, Wilhelm B, et al. Three-year results of phase Ⅰ retinal gene therapy trial for CNGA3-mutated achromatopsia: results of a non randomised controlled trial[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(11): 1567-1572. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319067.
[36] Michaelides M, Hirji N, Wong SC, et al. First-in-human gene therapy trial of AAV8-hCARp.hCNGB3 in adults and children with CNGB3-associated achromatopsia[J]. Am J Ophthalmol, 2023, 253: 243-251. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.05.009.
[37] Komáromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(13): 2581-2593. DOI: 10.1093/hmg/ddq136.
[38] Marangoni D, Vijayasarathy C, Bush RA, et al. Intravitreal ciliary neurotrophic factor transiently improves cone-mediated function in a *CNGB3*$^{-/-}$ mouse model of achromatopsia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(11): 6810-6822. DOI: 10.1167/iovs.15-16866.
[39] Zein WM, Jeffrey BG, Wiley HE, et al. CNGB3-achromatopsia clinical trial with CNTF: diminished rod pathway responses with no evidence of improvement in cone function[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6301-6308. DOI: 10.1167/iovs.14-14860.
[40] Horrigan DM, Tetreault ML, Tsomaia N, et al. Defining the retinoid binding site in the rod cyclic nucleotide-gated channel[J]. J Gen Physiol, 2005, 126(5): 453-460. DOI: 10.1085/jgp.200509387.
[41] Eshel YM, Abaev O, Yahalom C. Achromatopsia: long term visual performance and clinical characteristics[J]. Eur J Ophthalmol, 2024, 34(4): 986-991. DOI: 10.1177/11206721231212768.
[42] Thomas MG, McLean RJ, Kohl S, et al. Early signs of longitudinal progressive cone photoreceptor degeneration in achromatopsia[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(9): 1232-1236. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301737.

（收稿日期：2025-07-17　修回日期：2025-08-18）
（本文编辑：刘艳　施晓萌）

· 病例报告 ·

Alström 综合征诊疗 1 例

喻文倩　刘楠　李丛琦　满辉
潍坊眼科医院眼科，潍坊 261000
通信作者：满辉，Email：mh_alice@126.com

Diagnosis and treatment of Alström syndrome: a case report

Yu Wenqian, Liu Nan, Li Congqi, Man Hui
Department of Ophthalmology, Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, China
Corresponding author: Man Hui, Email: mh_alice@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220509-00202

患儿男，2 岁，汉族，2019 年 7 月 1 日因双眼畏光 1 年、眼球震颤 3 d 于潍坊眼科医院就诊。患儿为第 2 胎第 2 产，足月剖宫产，出生体质量 2 800 g，否认新生儿吸氧史及抢救史，否认外伤史及手术史，父母否认近亲婚配，否认家族史。眼科检查：双眼上睑轻度下垂，眼球垂直震颤，无明显中间带，双眼畏光，追物反应差。盐酸环喷托酯滴眼液扩瞳后检影验光：右眼

+7.50 DS/−2.00 DC×180°，左眼+9.00 DS/−2.50 DC×180°；双眼前节无明显异常；眼底检查可见双眼视盘边界清、色偏淡，C/D 约为 0.4，视网膜血管走形可，动脉偏细（图 1）。完善脑电图及颅脑 MRI 检查，均未见明显异常。初步诊断：（1）双眼畏光原因待查；（2）双眼眼球震颤；（3）双眼屈光不正。为明确诊断，建议行基因检测。患儿父母签署知情同意书后，抽取患儿及其父母静脉血，基因检测发现患儿携带 *ALMS1* 基因（MIM# 606844）复合杂合突变 c.10819C > T（p.Arg3607Ter）和 c.10343G>A（p.Trp3448Ter）（图 2）。第 1 个杂合变异为位于 16 号染色体 10 819 号核苷酸由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T，导致 3 607 位点精氨酸残基被终止密码子所代替，变异来源为表型正常的母亲；第 2 个杂合变异为位于 15 号外显子 10 343 号核苷酸由鸟嘌呤 G 变为腺嘌呤 A，导致 3 448 位点色氨酸残基被终止密码子所代替，变异来源于表型正常的父亲，符合家系共分离。第 2 个变异未见报道，在 1 000 基因组数据库（1 000 Genomes Database）和东亚人口数据库（ExAC_EAS）的搜索结果显示，正常人群中未携带该基因位点变异，是新发现的变异位点。这 2 个无义突变可使肽链合成提前终止，产生截短蛋白质，导致基因功能丧失。保守性分析发现，*ALMS1* 基因第 3 607 位精氨酸、3 448 位色氨酸在人、黑猩猩、恒河猴、犬、牛中高度保守（图 2）。根据美国医学遗传学学会的判定标准，第 1 个变异为致病性（pathogenic）变异，第 2 个变异为疑似致病性变异。根据临床特征、基因检测及家系分析结果，修订诊断为 Alström 综合征，遗传方式为常染色体隐性遗传。2022 年 5 月 4 日，患儿 4 岁 11 个月，智力发育基本正常，身高 123 cm，体质量 40 kg，身体质量指数为 26.44 kg/m^2；颈部、腋下可见污褐色至灰色的色素性、乳头瘤病样角化性皮损（图 3）；听力正常；心脏彩色超声检查示左心稍大，三尖瓣少量反流；腹部彩色超声检查示肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、肾脏均未见明显异常；甲状腺彩色超声检查可见低回声结节，约 0.2 cm×0.2 cm，边界清，内回声均质；空腹血糖、血脂、肝功、肾功、血常规、尿常规基本正常。眼科检查：右眼+6.50 DS/−1.25 DC×180=0.2，左眼+7.50 DS/−1.75 DC×180=0.05，双眼眼压正常，双眼上睑轻度下垂，平视时上睑缘遮盖瞳孔约 1/3（图 3），角膜映光不合作，交替遮盖试验可见双眼均自外侧回到正中，双眼眼球垂直震颤，无明显中间带。双眼前节未见明显异常，眼底检查可见双眼视盘边界清、色略淡，C/D 约为 0.4，视网膜色泽灰暗，动脉变细，未见骨细胞样色素沉着（图 3）。黄斑光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）示双眼黄斑中心凹结构欠清晰，光感受器层结构紊乱，左眼黄斑区视网膜前可见高反射信号（检查欠合作）（图 3）。色觉检查不能理解，视网膜电图、视野、眼底自发荧光等检查不能配合。建议配戴光致变色眼镜，增加运动、控制饮食，每 6 个月复查听力、视力、血糖、血脂、肝功、肾功、血常规、尿常规、心脏彩色超声以及腹部彩色超声。

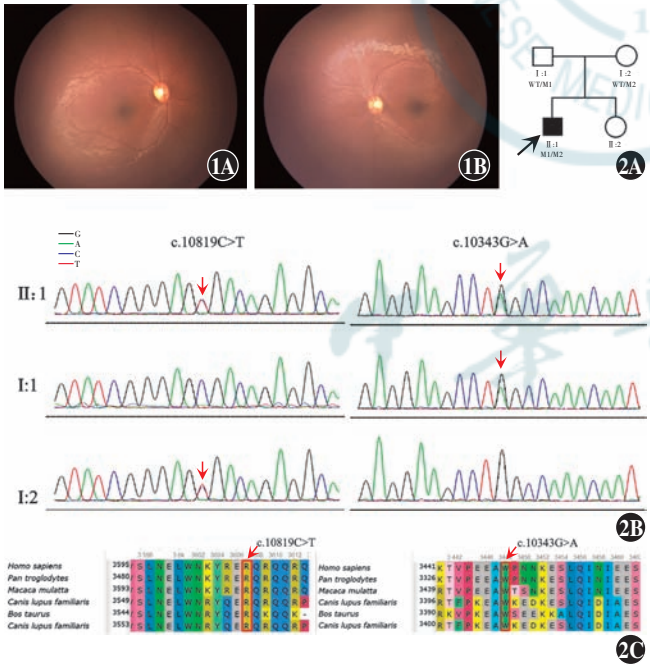

图 1　患儿 2 岁时双眼眼底照相（Retcam）　双眼视盘边界清、色偏淡，C/D 约 0.4，视网膜血管走形可，动脉偏细　A：右眼　B：左眼

图 2　患者家系图及基因测序图　A：家系图　□：正常男性；○：正常女性；■：男性患者；↗：先证者　WT：野生型；M1：c.10343G>A；M2：c.10819C>T　B：基因测序图　先证者携带 *ALMS1* 基因复合杂合突变 c.10819C>T（箭头）和 c.10343G>A（箭头）。先证者父亲携带 c.10343G>A（箭头），先证者母亲携带 c.10819C>T（箭头）　C：突变位点的氨基酸序列与多个物种的同源蛋白序列对比　3 607 位氨基酸 Arg、3 448 位氨基酸 Trp 属于高度保守序列

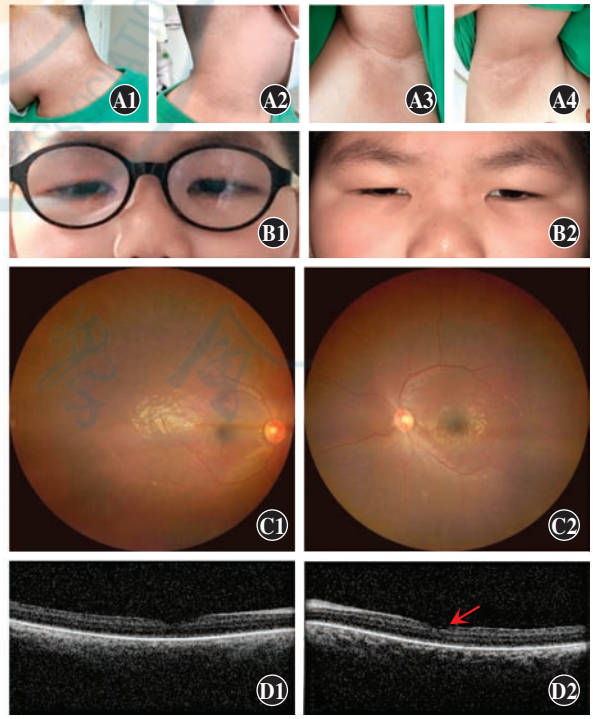

图 3　患儿 4 岁 11 个月时眼部及全身检查结果　A：颈部及腋下皮肤照相　颈部及腋下可见污褐色至灰色的色素性、乳头瘤病样角化性皮损-黑色棘皮病（A1、A3：左侧；A2、A4：右侧）　B：面部照相　双眼上睑轻度下垂，平视时上睑缘遮盖瞳孔约 1/3，因患儿畏光症状明显，无法拍到角膜映光点（B1：戴镜；B2：不戴镜）　C：彩色眼底照相　双眼视盘边界清、色略淡，C/D 约为 0.4，视网膜色泽灰暗，动脉变细，未见骨细胞样色素沉着（C1：右眼；C2：左眼）　D：黄斑 OCT　双眼黄斑中心凹结构欠清晰，光感受器层结构紊乱，左眼黄斑区视网膜前可见高反射信号（箭头）（检查欠配合）（D1：右眼；D2：左眼）

讨论：Alström 综合征又称肥胖-视网膜变性-糖尿病综合征[1]，发病率极低，全球报告约 1 200 例[2]，估计患病率为 1/1 000 000～1/10 000[3-5]，多发生于父母近亲婚配[6]。临床特点主要为视网膜变性、肥胖、2 型糖尿病、黑棘皮症、感音神经性耳聋、肾功能不全、高甘油三酯血症、扩张性心肌病、肺功能障碍、肝功能障碍及泌尿功能障碍，以及随年龄增长而发生的系统性纤维化[7-8]。

Alström 综合征为常染色体隐性遗传性疾病，由位于染色体 2p13 的 *ALMS1* 基因突变引起。该基因包含 23 个外显子，编码 4 169 个氨基酸[9-11]。迄今为止，文献已报道近 300 种 *ALMS1* 基因突变，大多数变异发生在外显子 8、16 和 10 中，分别占 51.5%、17.3% 和 16%[12]。该例携带 *ALMS1* 基因复合杂合突变 c.10819C>T(p.Arg3607Ter) 和 c.10343G>A(p.Trp3448Ter)，分别位于 16 和 15 号外显子，生物信息预测提示为致病性。

Alström 综合征眼部表现为进行性视力损害、畏光和眼球震颤，症状通常出现在出生后 15 个月内。本例患儿出生后 12 个月时出现畏光，约 24 个月时发现眼球震颤，发病时间较文献报道略晚。回顾既往报道病例，绝大多数 Alström 综合征患者合并中度或高度远视，本例患儿与既往报道一致。眼底病变在幼儿期大多是轻微的，Dotan 等[13]研究了 22 例 Alström 综合征患者，其中男 12 例，女 10 例；年龄 2～38 岁，平均 17 岁；OCT 成像结果显示，10 岁之前的患儿黄斑中心凹 OCT 改变通常是轻微的，但逐渐进展，表现出正常视网膜结构的破坏，光感受器和视网膜色素上皮的进行性丧失，视网膜全层呈高反射信号、严重的视网膜皱褶、视神经玻璃膜疣和玻璃体后脱离；视力与 OCT 黄斑变化的严重程度相关。本例患儿目前矫正视力达 0.2，眼球垂直震颤较 2 岁时减轻，畏光，但无夜盲，查体可见视网膜色泽灰暗，动脉变细，无色素沉着，黄斑 OCT 示双眼视网膜变薄，左眼黄斑区视网膜前可见高反射信号，与既往文献报道基本相符，但由于患儿畏光症状明显，检查配合度差，仍需定期复查，观察视网膜病变进展情况。

Alström 综合征预后较差，90% 患者 16 岁时完全盲，90.5% 患者童年期死于心脏衰竭，61.3% 患者成年期死于心脏衰竭或肾衰竭，生存期超过 50 岁者极为罕见[8]。对于该类疾病，目前尚无有效预防和治疗手段，多为对症处理[14]。目前本例患儿除肥胖、皮肤改变及眼部病变外，尚无心脏疾患、耳聋、糖尿病以及其他器官功能异常，建议其增加运动、控制饮食，以改善代谢异常，矫正屈光不正及配戴变色眼镜，改善其生活质量。

在既往对 Alström 综合征的研究中，大多是眼科检查结果的异常促使了进一步的基因检测和最终确诊，为尽早的多学科综合评估干预创造了条件。因此，作为一名眼科医师，对于儿童期明显肥胖、畏光、眼球震颤的患儿，应考虑 Alström 综合征的可能，及早进行基因检测明确诊断。虽然该病尚无有效治愈的方法，但有利于对患儿尽早进行病情评估，早期综合干预，以期改善预后和长期生存质量。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Marshall JD, Maffei P, Beck S, et al. Clinical utility gene card for: Alström syndrome-update 2013 [J/OL]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(11) [2025-04-26]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3798853/. DOI:10.1038/ejhg.2013.61.

[2] Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, et al. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy [J]. Intractable Rare Dis Res, 2021, 10(4): 257-262. DOI:10.5582/irdr.2021.01113.

[3] Etheridge T, Kellom ER, Sullivan R, et al. Ocular evaluation and genetic test for an early Alström syndrome diagnosis [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2020, 20: 100873. DOI:10.1016/j.ajoc.2020.100873.

[4] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 3110-3116. DOI:10.1210/jc.2005-2633.

[5] 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.

[6] 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.

[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] 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.

[9] Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, et al. Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54(5): 1581-1587. DOI:10.2337/diabetes.54.5.1581.

[10] 栾云，焦铁健，刘坤. Alström 综合征 1 例 [J]. 中国当代儿科杂志，2007，9(4)：369-370. DOI:10.3969/j.issn.1008-8830.2007.04.030.

[11] Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome [J]. Nat Genet, 2002, 31(1): 74-78. DOI:10.1038/ng867.

[12] Etheridge T, Kellom ER, Sullivan R, et al. Ocular evaluation and genetic test for an early Alström syndrome diagnosis [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2020, 20: 100873. DOI:10.1016/j.ajoc.2020.100873.

[13] Dotan G, Khetan V, Marshall JD, et al. Spectral-domain optical coherence tomography findings in Alström syndrome [J]. Ophthalmic Genet, 2017, 38(5): 440-445. DOI:10.1080/13816810.2016.1257029.

[14] 蔡清霞，常国营，丁宇，等. 儿童 Alström 综合征 1 例报告及文献复习 [J]. 临床儿科杂志，2017，35(4)：278-281. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2017.04.009.
Cai QX, Chang GY, Ding Y, et al. Alström syndrome in children: a case report and literature review [J]. J Clin Pediatr, 2017, 35(4): 278-281. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2017.04.009.

（收稿日期：2025-02-10　修回日期：2025-09-06）

（本文编辑：刘艳　施晓萌）