

立场声明

开放存取



Alström综合征的共识临床管理指南

娜塔西亚·塔哈尼 (Nataschia Tahani)¹, 彼得罗·马菲 (Pietro Maffei)^{2,3}, 海伦·多尔福斯^{4,5}, 理查德·佩西⁶, 戴安娜·瓦尔韦德 (Diana Valverde)⁷, 加布里埃拉·米兰², 琼·韩⁸, 弗朗西斯卡·法瓦雷托 (Francesca Favaretto)², Shyam C. Madathil⁹, 夏洛特道森¹, 马修·J·阿姆斯特朗¹⁰, 阿德里安·沃菲尔德¹¹, 塞尔玛·杜曾利¹², 克莱尔·弗朗科马诺¹³, 梅拉·古奈·艾贡¹⁴, 弗朗西斯卡·达西 (Francesca Dassie)², 文森特·马里恩 (Vincent Marion)⁵, 玛丽娜·瓦伦蒂 (Marina Valenti)^{15,16}, 克里·里森·比弗斯 (Kerry Leeson-Beevers)¹⁷, 安·奇弗斯¹⁷, 理查德·斯蒂德斯¹⁸, 蒂莫西·巴雷特 (Timothy Barrett)¹⁹ 和 Tarekegn Geberhiwot^{1,20*}

摘要

Alström综合征 (ALMS) 是一种超罕见的多系统遗传病, 由遗传性常染色体隐性变异引起。ALMS1 基因, 位于2p13染色体上。ALMS 是一种多系统疾病, 以视力障碍, 听力障碍, 心肌病, 儿童肥胖, 极端胰岛素抵抗, 加速非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 肾功能不全, 呼吸系统疾病, 内分泌和泌尿系统疾病为特征。临床症状首先出现在婴儿期, 发病年龄和严重程度差异很大。ALMS估计每1,000, 000例活产中有1例发生, 并且种族或地理上孤立的人群的发生频率高于平均水平。该综合征的稀有性和复杂性以及缺乏专业知识会导致诊断延迟, 误诊和护理不足。多学科, 多专业的专家团队对于ALMS患者的管理至关重要,

这些准则旨在为怀疑或诊断为任何年龄的ALMS的患者定义护理标准。本文档中包含的所有信息均来自对文献的系统回顾以及作者在护理ALMS患者方面的经验。通过了《研究与评价指南评估》(AGREE II)系统, 以制定指南并确定相关证据水平和建议强度。

这些指导方针适用于: a) 涉及ALMS患者护理的专家中心, 其他基于医院的医疗团队和人员, b) 家庭医生和其他主要护理人员, 以及 c) 患者及其家庭。

关键字: Alström综合征, 指南, 罕见疾病, 失明, 耳聋, 心肌病, 胰岛素抵抗, 肥胖症, 非酒精性脂肪肝

*通讯: Tarekegn.Geberhiwot@uhb.nhs.uk

¹⁴ 英国伯明翰大学医院伯明翰NHS基金会信托基金, 伊丽莎白女王医院糖尿病, 内分泌和代谢科, 伯明翰B15 2TH, 英国

²⁰ 英国伯明翰大学代谢与系统研究所

本文末尾提供了作者信息的完整列表



©作者。2020年 开放存取 本文是根据知识共享署名4.0国际许可协议许可的, 该许可允许以任何媒介或格式使用, 共享, 改编, 分发和复制, 只要您对原始作者和出处提供适当的信誉, 即可提供链接到知识共享许可, 并指出是否进行了更改。本文的图像或其他第三方材料包含在该文章的知识共享许可中, 除非在该材料的信用额度中另有说明。如果该材料未包含在该文章的创用CC许可中, 并且您的预期用途未得到法律法规的许可或超出了许可的用途, 则需要直接获得版权所有者的许可。要查看此许可证的副本, 请访问 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。免除知识共享公共领域专用权 (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) 适用于本文提供的数据, 除非在该数据的信用额度中另有说明。

背景

Alström综合征 (ALMS; OMIM # 203800) 是一种超罕见的多系统遗传病, 由多种病原体引起 ALMS1 基因。Carl-Henry Alström 于 1959 年首次将这种综合征描述为进行性视网膜变性, 肥胖, 神经元听力下降和胰岛素抵抗[1]。临床特征, 发病时间和严重程度在具有相同遗传变异的家庭之间, 甚至在家庭内部也可能有很大差异。该疾病本质上是无情的进行性疾病, 可导致过早死亡。

这种疾病的稀有性, 综合症的复杂性和专业知识的匮乏可能会导致误诊, 延误诊断和提供适当护理的障碍。这会导致治疗不足或不适当, 对医疗保健系统的信心丧失以及患者无能为力。迄今为止, 还没有针对 ALMS 的疾病特异性疗法, 管理的主体涉及多学科和多专业的专家团队, 因为早期诊断和干预可以减缓多器官功能障碍的进展, 并改善患者的寿命和生活质量。没有国家或国际管理指南/标准操作程序来指导如何最好地护理 ALMS 患者。欧洲 Alström 综合征学会 (ASEU) (www.alstromeuropa.org) 已着手制定全面的疾病管理指南, 以为多学科团队提供资源, 并支持患者, 护理人员及其初级保健专业人员当前针对 ALMS 患者的诊断, 治疗, 监测和结果指标。本文档代表一般性指导原则, 作者认为, 这些指导原则可以告知医疗服务提供者 ALMS 患者的需求, 以便提供公平和改善的医疗服务。它定义了 ALMS 患者的护理标准, 促进了专家中心和家庭医生之间的共享护理安排, 并赋予了患者权力。该指南涉及对任何年龄的可疑或诊断为 ALMS 的患者的管理。这些指南应对以下方面有价值: a) 专家中心,

儿科和成人内分泌学家, 代谢专家, 心脏病专家, 眼科医生, 耳鼻喉专家, 呼吸道专家, 病理学家, 遗传学家, 基础科学家, 代谢专家, 生理治疗师, 心理学家, 专家护士和患者支持小组代表。GDG 委员会同意该准则的职权范围, 并选择了一系列准则主题进行开发。

使用 Medline, MedLink, Embase 和 Cochrane 图书馆对截至 2019 年 10 月的过去 45 年的 ALMS 进行了系统的文献综述。包括了 GDG 成员认为重要的相关发表论文。初始搜索确定了 220 个参考摘要, 其中第一个屏幕之后, 其中 179 个被认为是相关的。与单个主题相关的参考文献汇总在一起, 并将 GDG 分为多个亚组, 旨在严格评估特定主题的参考文献 (遗传学和诊断, 听力和视觉, 心脏呼吸系统, 内分泌和代谢, 胃肠道和 Genito-泌尿道, 社会心理方面以及总体管理和跟进)。该委员会于 2019 年 8 月通过电话会议进行了讨论, 并于 2019 年 10 月在英国伯明翰举行了会议。在准则制定过程中, 他们还会定期通过电子邮件进行通信。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以符合指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以符合指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以符合指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以符合指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以满足指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。在研讨会期间, GDG 采用了《研究与评估指南评估》(AGREE II) 系统的第二版作为方法参考, 以满足指南制定标准。GDG 成员在评估证据之前对相关论文进行了评估。部门负责人分别评估了文献并撰写了简短的文件, 描述了研究结果和相关建议。GDG 的所有成员都讨论了文件草案。根据建议分级, 评估, 发展和评估 (GRADE) 方法对证据级别进行分类, 并将证据级别从 A 级为 C (表 1)。此外, 为了采纳建议, 我们成立了一个专家小组, 代表照料 ALMS 患者的专家, 并使用了 Delphi 方法来制定我们的指南。该准则将发表在开放获取期刊上, 并可以通过 ALMS 协会网站免费获得。这些准则将每 3 修订一次 - 5 年以反映与未来研究结果, 新疗法和诊断方法的发展有关的新数据。这些指南的制定是在没有 ALMS 疗法生产相关行业的外部财务支持的情况下进行的。指南制定小组成员的竞争利益已书面记录并得到解决。

方法

这些准则是由国际专家医师, 遗传学家, 相关的医疗保健专业人员和患者支持小组制定的, 其共同目标是通过标准化所有 ALMS 患者的护理标准来支持公平护理。指南制定小组 (GDG) 来自多个专业小组的专家代表组成, 包括

表格1 证据水平和建议强度

项目	定义
证据水平	
A.高质量的证据	进一步的研究不太可能改变我们对效果估计的信心。来自随机对照试验 (RCT) 的一致证据, 没有重要限制, 或者观察研究的证据非常强。
B.中等质量的证据	进一步的研究可能会对我们对效果估算的信心产生重要影响, 并且可能会更改估算。来自RCT的证据具有重要局限性 (结果不一致, 方法缺陷, 间接或不精确), 或者来自观察性研究的非常有力的证据。
C.低质量的证据	进一步的研究很可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响, 并且有可能改变估计。观察研究, 病例系列或具有严重缺陷的RCT或间接证据或专家提供的至少一项关键结果的证据'的共识。
推荐强度	
1.强烈推荐	建议可以在大多数情况下适用于大多数患者。
2.推荐不足	最佳行动方案可能会根据情况或患者或社会价值观而有所不同。其他替代方案可能同样合理。

定义和流行病学

您如何定义Alström综合征 (ALMS) ?

陈述1: ALMS是一种由ALMS1基因的常染色体隐性变异引起的进行性和多系统疾病。该疾病的特征是视觉和听觉障碍, 心肌病, 肾功能不全, 极端胰岛素抵抗 (IR) 及其相关并发症。临床症状首先出现在婴儿期, 发病年龄和严重程度差异很大。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (88%), 大部分同意 (12%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

在欧洲的Alström国家服务经验中, 至少有263起案件为我们所知, 包括英国的89起, 法国的64起, 土耳其的60起, 意大利的39起和西班牙的15起。

疾病的分子和遗传基础

陈述3: ALMS是由位于染色体2p13上的ALMS1基因中的纯合子或复合杂合子变异引起的单基因疾病。迄今为止, 在268种致病变体中, 有96%是无意义或移码变化 (插入和缺失)。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (81%), 大部分同意 (19%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%), 完全不同意 (0%)。

ALMS有多普遍?

陈述2: Alström综合征是一种超种族的罕见病, 估计每例1例

1,000,000例活产。种族或地理上孤立的人口的ALMS频率高于平均水平。

证据等级: C

推荐强度: 2位专家'意见: 完全同意 (75%), 大部分同意 (19%), 部分同意 (6%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

1959年, 卡尔·亨利·阿尔斯特罗姆 (Carl Henry Alström) 在三个堂兄中首次描述了这种综合征 [1个]。戈德斯坦 (Goldstein & Fialkow), 1973年 [5] 描述了一个新的Alström家族, 并回顾了此前描述的三个家族的临床表型。他们提出了遗传的常染色体隐性模式。ALMS1基因位于2号染色体 (区域2p13.1) [6-8], 包含23个编码外显子 [4, 9], 包含224千碱基 (kb)。ALMS1蛋白功能未知, 在人和小鼠组织中广泛表达 [4, 9, 10], 并定位于中心体和纤毛的基部 [11]。迄今为止, ALMS已涉及268多种病原体 [4, 9, 12-15], 其中96%是无意义或移码变化 (插入和缺失), 如果翻译 [14]。此外, 剪接位点突变 [16], 删除 [17], 一个Alu转座子插入 [18] 和一种超额易位 [9] 已经被描述。在ALMS1数据库的24个错误变体中, 有11个 (45.8%) 是

ALMS的患病率难以估计, 因为某些患有这种综合征减毒形式的个体可能未得到充分诊断 [2]。有一些特定的频率更高 ALMS1 某些种族人群中的致病变异, 例如, 法裔阿卡迪亚人的c.10534_10535ins和c.10775delC在多达20%的英国血统患者中 [3, 4]。基于我们的集体

预测为致病的, 有四个 (16.7%) 可能是致病的, 四个 (16.7%) 是良性或可能是良性的, 其中五个 (21%) 是不确定意义的变异[15]。考虑到报告的不同队列, 大多数有害突变聚集在外显子8 (6.1 kb), 10 (1.9 kb) 和16 (1.2 kb) 中, 它们被认为是突变热点, 因为它们包含85%–97%的总突变负荷 ALMS1 [14, 19]。

临床表现

引起ALMS怀疑的主要表现是什么?

陈述4: ALMS是一种多系统疾病, 以视力障碍, 听力障碍, 心肌病, 儿童肥胖, 极端胰岛素抵抗, 加速非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 肾功能不全, 呼吸系统疾病, 内分泌和泌尿系统疾病为特征。最初的症状通常发生在视力障碍和/或心力衰竭的生命的第二年, 并且临床发现会随着受影响个体的年龄而发展。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (94%), 大部分同意 (6%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

视力和听力

视力障碍

陈述5: 视网膜营养不良是该病的主要且一致的表现形式 (发病率100%), 通常导致视力障碍, 这种情况通常很严重, 并可能在20岁之前导致失明。视力障碍通常是最先出现的症状之一, 甚至是最先出现的症状表现出现在几周大到六个月大之间。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (88%), 大部分同意 (12%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

由于感光细胞 (锥体和棒) 的变性, 患者通常会出现早期的视网膜营养不良。在出生时, 患者通常没有表现, 但是在几周内出现视力障碍的迹象。父母通常会观察眼球震颤 ("颤抖的眼睛"), 早期畏光 (避免光照) 和非常差的视觉接触。视觉症状发生在头几个月的早期, 但有些病例起病较晚, 且发展较慢[20, 21]。的

第一次转诊给眼科医生通常发生在一个人的年龄之前。从一开始, 视力丧失的速度就很严重, 每年的检查将显示视力丧失迅速恶化。视力障碍通常很严重, 在最初的十年中最经常达到法定失明, 青少年和年轻人被注册为失明, 并且几乎所有患者在第二个十年之前都失去了视力。

陈述6: 眼科检查对于评估进行性视觉后果和支持诊断是必要的。初步评估将包括标准眼科评估, 然后进行视网膜成像和功能测试 (根据患者年龄和参与程度进行)。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (93%), 大部分同意 (7%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

视网膜营养不良的诊断基于临床表现, 视觉功能评估和眼部成像。标准评估将根据儿童的年龄定义儿童的视觉状态, 将其动眼表现分类 (水平和/或摆动性眼球震颤; 斜视经常伴有屈光性), 评估屈光 (通常在常规睫状肌麻痹下滴眼液会抑制调节) 以准确地测量眼镜的功率, 并进行间接检眼镜以使眼底可视化。表中汇总了评估ALMS视力障碍的主要测试 2。

耳聋

声明7: 听力障碍是ALMS的第二大常见表现, 其特征是进行性双侧感觉神经性听力损失。新生儿筛查期间未发现异常, 但早在1岁和70%时就诊断出耳聋, 而10岁时终生风险为100%。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (63%), 大部分同意 (37%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

听力问题是ALMS的常见表现, 在疾病过程中 (通常在儿童时期) 出现, 是进行性的感音神经性耳聋。高频范围是两只耳朵最先受影响的地方。耳鼻喉科评估, 包括耳部检查和双耳听觉评估, 对确认诊断和支持患者很有必要。

表2 ALMS视觉评估的主要测试

屈光状态 (强制性)	它通常显示出远视 (从+ 3.5到+ 12) 和散光。近视并不常见。只要仍然有视力, 就必须配戴完整的矫正眼镜。
视力 (强制性)	早期的视力通常很低 (十进制测试小于1/10, Snellen测试小于6/60), 并在10岁左右发展为残留的光感。但是, 某些情况下, 视力起病较晚且较轻更高的视觉价值。
裂隙灯检查 (强制性)	眼底检查根据年龄和个体而异, 与遗传状态或眼外状态无关。按时间顺序, 眼底检查可发现: 外观正常, 血管减弱, 视网膜色素沉着外观, 脉络膜血管可见度增加, 黄斑色素改变, 视盘苍白和/或乳头状Drüsen。后来出现全球性的颜料斑点和局部团块, 而经典的“骨针”很少报道。观察到结晶沉积物[21]。
视网膜电图 (ERG) (必填)	通常的特征是早发性严重的视锥细胞营养不良, 必须由全视野ERG进行确认。由于视锥的严重改变, ERG表现出非常早期且通常是深刻的光适应性光响应改变。后续活动着重说明了快速发展的趋势, 其中暗适应杆反应的减少。在第一个十年的末期, ERG变得不可记录, 并显示出圆锥和杆状反应消失 (使用任何类型的刺激都没有反应)。
高盛视野 (可选)	高盛 (Goldman) 或汉弗莱 (Humphrey) 视野通常不可记录。据报道, 或多或少有明显的视野狭窄, 甚至有一些保存例外[20, 21]。
光学相干断层扫描 (OCT) (可选)	几乎没有关于OCT的发现的报道[21 – 24], 因为很难实现记录, 特别是对于患有眼球震颤, 畏光和需要镇静的幼儿。黄斑和不成熟的视网膜变薄, 并伴有黄斑中心视网膜内层的残留[22, 23], 但是这一点受到了进一步的报道的挑战, 该报告显示, 在第一个十年中, 轻度的中央黄斑部改变, 继而丧失了与低视力相关的感光细胞和色素上皮[21, 24]。成人的OCT图像显示了视网膜内层和外层的普遍萎缩。中央凹外侧的核层和丛状外层变薄是一个持续的发现[21]。
眼底自发荧光 (FAF) (可选)	很少有两名患者报告FAF带有高自发荧光的小凹环, 以及在拱廊内外的小面积的低荧光和高荧光区[21]。

缺乏完整听觉辨别力和正常听觉脑干反应的耳声发射指向耳蜗起源[25 – 31]。据认为, 发病机理是由于出生后发生的耳蜗外毛细胞改变[32, 33]。除神经感觉功能障碍外, 还会发生传导性成分。听力损失的平均进展年龄为10-15dB/十年[33]。

心血管疾病

ALMS患者如何出现心血管疾病?

陈述8: 由于婴儿, 青少年或成人发作性心肌病, 将近三分之二的ALMS患者在生命的某个阶段发展为充血性心力衰竭 (CHF)。大约40%的ALMS婴儿在3周至4个月大时患有短暂性严重心肌病。在那些幸存者中有复发的风险, 而在没有婴儿心肌病的患者中, 从头 每5名患者中就有1名患上这种疾病。

ALMS中心肌病的发作, 进展和结果是可变的。该综合征的首例临床表现是在生命的头4个月内有42%的眼球震颤或婴儿发作性心肌病[25]。在没有常规遗传学检查的婴儿型心肌病患者中, 由于相当大的比例过早死亡, 诊断可能被低估了。在恢复的患者中, 约有五分之一然后继续患有复发性疾病或从头出现充血性心力衰竭症状。青少年或成人发作性心肌病的特征是死后或使用无创性心血管磁共振成像进行弥漫性间质和粗置换心肌纤维化[34]。出现的症状包括运动能力下降, 运动时呼吸困难, 眼球直立, 脚踝肿胀, 夜间咳嗽和喘息。运动能力下降和呼吸困难是相对敏感的症状, 但由于ALMS中并存问题的频发, 包括身体不适, 肥胖和可逆性呼吸道疾病, 它们是心力衰竭的特异性不足。身体体征难以解释, 缺乏敏感性和特异性, 因为许多ALMS患者没有异常体征, 特别是在心力衰竭程度较轻时。心动过速缺乏敏感性, 血压通常正常或患者接受过高血压治疗[35]。同样, 水肿在不动或肥胖的人中更常见, 而肺野中的结cre可能

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (67%), 大部分同意 (33%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

常见的原因是通气不良或纤维化的发展,而不是心力衰竭。诸如颈静脉压升高和心尖搏动移位等特征更具体,但更难引起,且再现性较差[36]。

如何在Alström综合征中诊断出心血管疾病?

陈述9: 尽管心电图异常可能会增加ALMS患者罹患心血管疾病的可能性,并且血浆利钠肽的浓度升高可以用作初始诊断测试,但经胸超声心动图检查是诊断,评估预后和监测反应的最有用且广泛使用的测试去治疗。

证据等级: C

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(75%), 大部分同意(17%), 部分同意(8%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)

血浆利钠肽浓度可以作为ALMS患者CHF诊断的有用的初始检测方法,因为正常水平的患者不太可能患有CHF。它们的用途主要是用于排除疾病,因为还有其他原因导致血脂水平升高,包括年龄增加到50岁以上,肺动脉高压和肾功能不全,而肥胖症可能会降低血脂水平[37]。12导联心电图异常发生在三分之一的ALMS患者中,但变化是非特异性的,包括轴偏移,左心室肥大的标准,不良的R波进展和非特异性ST变化[35]。最初提示经胸超声心动图检查通常可发现ALMS婴幼儿的结构和功能异常,左心室扩张频率高,左心室射血分数总体受损,而无局部壁运动异常和右心室功能降低[38]。随后在较大的人群中使用超声心动图和心血管磁共振成像的研究表明,射血分数的明显降低可能约占三分之一,但心室大小通常是正常的[35]。使用金标准的心血管磁共振成像,成年人的左,右心室大小通常是正常的,并且壁厚正常时肿块在正常范围内[34]。有趣的是,亚临床的左心室(LV)功能障碍已通过2D特征跟踪和减少的总纵向应变在先进的图像分析中得到了记录,并且仍然存在这样的问题,即从婴儿型心肌病康复者中这种情况是否更常见[39]。不知道是否减少

总体纵向应变可预测不良事件,就像在普通成年人口中一样。

心肌纤维化在Alström综合征中的作用是什么?

陈述10: 有证据显示死后和心脏的粗创置换和弥漫性间质纤维化的非侵入性心血管成像。尚不知道这是ALMS1蛋白异常的直接结果还是与ALMS相关的代谢紊乱的结果。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(74%), 大部分同意(13%), 部分同意(13%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)

迄今提供的最大系列病例的尸检证据表明,在四分之三的患有心肌病的患者中,有三分之二的心脏存在心肌纤维化,而在无心血管疾病史的一名患者的心脏中,其心脏轻度纤维化[25]。非侵入性多参数心血管磁共振成像显示7例成年Alström综合征患者中有5例发生粗置换纤维化,典型的晚期ado增强模式在左心室中壁[40]。晚期enhancement增强可量化粗置换纤维化,但不能检测到弥漫性间质性心肌纤维化,这已在大多数成年患者中使用T1定位和细胞外体积量化[41]。有一些证据表明纤维化是进行性的,但尚不清楚该结构改变是否是引起心肌病的原因或标志。数据表明,纤维化的存在可能反映在通过应变测量的亚临床功能变化中[34]。当前,尚无有效的治疗方法可逆转ALMS中的心肌纤维化。从ALMS患者获得的成纤维细胞原代培养物上调了胶原的表达和产生,这些胶原表现出组成性激活的成纤维细胞表型,即使它们不是来源于纤维化病变[42]。尚不清楚多器官纤维化是否可能是ALMS1功能障碍的直接结果或继发性代谢改变的结果。

ALMS患者会发展为冠心病吗?

陈述11: 在50岁之前,三分之一的成年Alström综合征患者中存在隐匿性冠状动脉疾病,但有症状的疾病不会在儿童中发生,在成年人中很少见。

证据等级: C

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(73%), 大部分同意(18%), 部分同意(9%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)

代谢紊乱是ALMS的主要特征, 始于儿童期, 其影响包括体重迅速增加, IR失调, 2型糖尿病(T2DM)和血脂异常。危险因素普遍存在, 特别是与视力和听觉障碍导致的积极生活方式相伴的困难时, 增加了冠状动脉疾病的可能性。尽管如此, 有症状的冠状动脉疾病的报道病例并不多[43]尽管有关无症状心肌梗死组织学的验尸证据[34]。在此基础上, 采取降低患者积极风险的策略似乎是合理的, 并指出先前有关LV功能受损和心肌病的报道并未以结构化方式排除冠状动脉疾病。

内分泌和代谢功能

空荡荡的甲状腺, 甲状腺功能低下, 身材矮小

陈述#12: ALMS中可能存在全部或部分空蝶鞍, 可能代表了垂体内分泌功能障碍的形态学基础。甲状腺功能减退症和生长激素缺乏症是常见的发现。大多数儿童的生长迅速, 青春期前的身高高于50%, 而成年人的身高通常低于5%。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(33%), 大部分同意(50%), 部分同意(17%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

甲状腺功能减退(范围11-ALMS患者中已报道了36%的患者)和亚临床甲状腺功能减退[19, 25, 44, 45]。甲状腺功能减退症可能是原发性或继发性的, 在20%的病例中与自身免疫有关[45]。

高达50%正常体重的ALMS患者的GH储备不足, 并且可能在功能上缺乏GH[19, 44, 46]。很少有患者接受rhGH治疗[46, 47]。rhGH治疗1年后人体脂肪量, 肝脏脂肪浸润和血脂水平均下降; 胰岛素敏感性和黑棘皮病改善[47]。矮小的身材可能至少部分受到IGF-1轴损伤的影响[45],

站立高度比[45]。骨骼年龄1-据报道, 儿童的年龄提前了3岁[19, 25, 44]。68%的ALMS患者存在胸椎和腰椎侧弯, 后凸畸形或前凸畸形[25]。

在38例患者中, 单例发现了中心性肾上腺皮质功能不全[45]。迄今为止, 尚未有催乳素改变的报道。单个病例报告中枢性尿崩症[49]。

男性性腺机能减退和女性雄激素过多

陈述13: 男性性腺机能减退和女性雄激素过多是ALMS的常见发现。男性中可能存在微孔, 睾丸下降, 尿道下裂, 小睾丸和女性乳房发育。妇女可表现出多毛症, 脱发, 少月经或闭经, 多囊卵巢, 睾丸激素水平高, 乳房发育异常, 性早熟和子宫内膜异位。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(71%), 大部分同意(29%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)。

男性的性腺功能亢进和性腺功能减退很常见[19, 25, 44, 45]。组织病理学结果显示睾丸萎缩并伴有曲细精管的纤维化[25]。男性不太可能生育。勃起功能障碍和性欲尚未得到彻底调查。应根据国家指南提供睾丸激素替代疗法。

妇女表现出正常的外生殖器, 子宫和输卵管。但是, 月经通常很少, 零星或不规则。组织病理学研究显示, 卵巢广泛纤维化, 没有卵母细胞, 卵泡和黄体[25]。据报道, 卵巢囊肿的发病率相对较高, 这可能与肥胖和高胰岛素血症有关。女性的生育率不太可能, 到目前为止没有患者繁殖。二甲双胍, 雌激素, 孕激素或其组合可能有助于正常化月经不调。

儿童肥胖

陈述14: 儿童肥胖发生在大多数ALMS患者中。尽管出生体重在参考范围内, 但可以在2到36个月内观察到体重快速增加。成年后, 腰围, 身体质量指数(BMI)和脂肪质量百分比趋于下降。

48 或垂体纤维化[44]。ALMS和对照患者的臂展/身高比和坐姿/

证据等级: B

推荐强度: 1

专家级'意见: 完全同意 (43%), 大部分同意 (50%), 部分同意 (7%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

肥胖是ALMS的主要特征之一[16 , 50 , 51]。ALMS的特征是脂肪沉积在皮下而不是内脏区域[52]。脂肪组织 (AT) 的组织学表现为促炎性和纤维化基因表达谱紊乱[53]。在小鼠模型中, 皮下和内脏AT的脂肪细胞大于对照组[54]和ALMS患者的人体标本[53]。

瘦素水平升高并与体重相关[48]。但是, 瘦素水平的轻度升高已标准化至BMI, 表明瘦素抵抗性[55]。静息能量消耗与对照组相当, 但是高吞咽评分可能更高, 这表明较高的摄入量而不是较低的代谢率可能是ALMS肥胖的主要驱动因素[45]。在小鼠模型的肥胖澳洲人 (foz / foz) 中, 体重增加之前就出现了食欲亢进[56]。

胰岛素抵抗, 2型糖尿病和血脂异常

陈述15: 几乎所有患有ALMS的人都容易出现胰岛素抵抗 (IR)。IR的严重程度和严重程度随年龄和身体习性的增加而增加, 但与BMI不成比例。ALMS患者的代谢综合征患病率高10倍; 大多数患者在其一生中会发展为II型糖尿病和重度至中度血脂异常。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (93%), 大部分同意 (0%), 部分同意 (7%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

在大量ALMS患者中, 高胰岛素血症通常发生在18个月至4岁之间[25]。2型糖尿病 (T2DM) 最早可诊断为5岁, 中位年龄为16岁[25]。16岁以上的患者中有82%为糖尿病[25]。IR的严重程度是BMI相匹配的肥胖患者的10倍以上[45]。

在ALMS1 GT / GT和foz / foz的小鼠模型中, 高胰岛素血症发展得较早, 胰岛显示β细胞增殖, 因此表明IR和胰岛素分泌增加均可能导致葡萄糖耐受不良[10 , 56]。使用斑马鱼模型, 损失

施舍1 导致 β- 细胞产生以及长时间暴露于高葡萄糖条件下, β- 增殖减少和细胞增加导致细胞无法持续扩增

死亡[57 , 58]。的击倒 施舍1 导致脂肪形成之前, 分泌过多的胰岛素和细胞运输, 特别是在胰岛素相关途径中。这些发现支持了 施舍1 在调节分泌和膜去极化 β- 细胞 [58]。此外, 还显示了ALMS1在ALMS1 GT / GT小鼠模型的脂肪组织中的葡萄糖稳态和GLUT4易位中的作用[54]。对于ALMS患者, 肝脏中异位脂肪沉积以及潜在的骨骼肌可能在IR形成中起关键作用[45]。

大多数患者患有中重度高甘油三酯血症[范围200-1000 mg / dL (2.26 – 11 .29mmol / L)], 总胆固醇正常且HDL胆固醇水平较低[25 , 45 , 59 , 60]。甘油三酸酯水平高于1000mg / dL (11.3mmol / L) 的ALMS患者容易发生急性胰腺炎[25]。此外, 载脂蛋白A1水平低 [60]和HDL [45]报告。出乎意料的是, ALMS患者的LDL胆固醇低于BMI匹配对照组[45]。

非酒精性脂肪肝病

陈述16: 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)

D) 在ALMS中很常见, 发展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的趋势很高, 并且纤维化与年龄, BMI和T2DM的持续时间不成比例。从幼儿期开始, 肝酶的血浆浓度通常会升高。在某些受影响的个体中, 肝病在第二到第三十年发展为肝硬化和肝衰竭。可能发生与脾肿大, 食道静脉曲张, 腹水和肝性脑病相关的门脉高血压症。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (93%), 大部分同意 (7%), 部分同意 (0%), 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

在英国成年人队列中, 有30名ALMS和T2DM患者报道了晚期NAFLD病例 [53]。在青少年时期以及没有严重的肥胖症, 糖尿病或酒精过多的情况下, 可发生晚期肝硬化。相反, 已发现一些肥胖且严重胰岛素抵抗的糖尿病ALMS患者在尸检时肝脏正常。肝活检和验尸检查显示不同程度的NASH, 肝纤维化, 肝硬化以及更多非特异性慢性活动性肝炎, 并伴有淋巴细胞浸润和片状坏死[25 , 61]。NASH的早期阶段 (炎症, 肝细胞膨胀, 脂肪变性) 可以缓解和复发, 并在体重减轻 (肥胖症), 运动耐量, IR和血糖[62]。需要进行更多的研究来确定是否导致晚期肝硬化而非脂肪性肝炎

主要是通过肝脏的直接遗传作用, 而不是综合症的继发作用, 例如IR程度。

呼吸系统受累

ALMS患者有呼吸系统疾病吗?

声明17: ALMS中上呼吸道和下呼吸道感染的患病率较高。ALMS儿童的呼吸道感染发生率增加, 成年期似乎有所减少。由于双重感觉丧失以及与深吸气和强制呼气的协调相关的问题, 常规肺功能测试通常很困难。进行时, 许多情况下显示出限制性模式, 通常具有维持的肺对一氧化碳(KCO)的转移系数。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(69%), 大部分同意(31%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)

复发性中耳炎在各个年龄段都很普遍, 为了防止复发和并发症, 经常在患有中耳炎的儿童中放置鼓膜置管。Boerwinkle等。报道了38例Alström综合征患者中超过一半的支气管炎, 肺炎和鼻窦炎发作[63]。

限制性肺病经常被描述, 它可能是由于肥胖引起的肺外限制或较少的后凸性脊柱侧凸, 有时与肺泡和间质纤维化相结合。如果严重和进行性脊柱侧弯, 可以考虑手术。在不太严重的情况下, 或者如果认为手术风险过高, 则可以使用牙套替代。组织病理学研究表明, 早期形态变化表明小气道出现炎症过程[27]和验尸研究已经描述了肺泡和间质纤维化。

据报道, 在麻醉或手术期间或之后, 突发性和严重的低氧血症易感性增加[64]。严重缺氧的潜在机制尚不清楚, 但可能与宿主免疫反应触发的细胞因子风暴有关。

肾脏和泌尿科并发症

肾脏疾病

陈述18: 慢性肾脏病是常见的, 缓慢进展的且高度可变的。发病可以在成年后的儿童中期进行。终末期肾脏疾病可早在青少年中晚期发生。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(81%), 大部分同意(19%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)

肾脏超声检查和磁共振成像(MRI)可能会发现异常。超声检查最常见的发现是肾实质的高回声性, 通常局限于髓质。在少数患者中发现了肾囊肿[65, 66]。肾活检通常显示间质纤维化, 肾小球透明质酸和肾小管萎缩, 但没有糖尿病或反流性肾病的组织病理学特征[25, 65]。此外, Alström综合征的肾小球功能与T2DM, 高脂血症, 心脏病或高血压没有显著相关性, 表明肾脏疾病可能是该综合征的主要表现。糖尿病, 高血压和高尿酸血症可能对肾脏疾病的进展有累加作用。尽管存在T2DM, 但微量蛋白尿很常见, 但蛋白尿并不明显。阻塞性尿道病很少见。据文献报道, 一名42岁的ALMS患者因慢性肾功能衰竭成功进行了肾脏移植[67]。

排尿困难

陈述19: 多达50%的ALMS患者报告有排尿困难和/或长期排尿不畅。这些症状已归因于trusorourethral dys-synergia(膀胱和尿道肌肉活动缺乏协调)。十几岁的女性似乎会出现更严重的问题。下腹部和会阴部疼痛很常见, 可能与膀胱痉挛有关。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(69%), 大部分同意(23%), 部分同意(8%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)

尚未对ALMS中的泌尿功能进行系统研究。表现包括尿频, 尿失禁和与反感染有关的症状[31, 68]。更严重的表现很少见(<2%), 包括尿失禁或retention留加重。这些症状可能会交替出现。

一些病例报告描述了女性ALMS患者中严重的逼尿肌尿道功能障碍。逼尿肌痉挛会干扰日常生活的各个方面, 并对解痉或自我导管插入术有部分或没有反应。在所有情况下, 导尿程序

术后行回肠导管并缓解症状。

肠胃功能障碍

陈述20: 上消化道疼痛和胃食管反流病等一般胃肠道疾病很常见。很少发生自发性盲肠扭转。

证据等级: C

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(64%), 大部分同意(9%), 部分同意(18%), 大部分不同意(9%)和完全不同意(0%)

178名ALMS患者中有19%出现上腹痛, 恶心, 食物反胃和胃灼热的复发病状, 而没有该综合征的儿童则有8%[69]。没有关于该综合征中胃食管反流的系统研究的报道。已经调查了两个经过基因证实的病例, 并治疗了严重的反流, 严重影响了生活质量[15]。其中一例成功完成了胃。

据报导, 同胞对盲肠扭转与遗传学证实的ALMS[70]。没有其他小肠大肠扭转病例的报道。肠道的共同遗传畸形可能是肠扭转的基础, 而不是存在ALMS。

发育和神经学观察

陈述21: ALMS个人的发展里程碑可能会延迟, 最常见的是粗略和精细的运动技能。还报告了学习障碍和混合的接受表达语言延迟。认知障碍(IQ < 70)非常罕见。儿童首次坐在, 行走和组织至少两个单词的短语的年龄可以用作儿童时期的心理运动发展里程碑。

证据等级: C

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(54%), 大部分同意(33%), 部分同意(13%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

Marshall等人对综合征中的社会心理结果进行了最全面的分析。并在综述中报道了182例综合征的表型[25]。根据学校和社会表现的水平以及与父母的访谈来估计心理和神经行为特征。智力测验包括韦氏成人智力量表 -

修订了贝利婴儿发育量表, 语言和学习发展的三项测试的出生, 儿童行为评估系统以及成人盲人的触觉智力量表。39位男性和35位女性(46%)的发展里程碑被推迟。自闭症的行为异常很常见。

Alström综合征患者会发展为神经系统疾病吗?

陈述22: 多达20%的患者会出现癫痫和反射不足等神经系统症状。在神经影像学评估中注意到了细微的大脑体积和强度变化。

证据等级: C

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(64%), 大部分同意(22%), 部分同意(14%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

在20%的患者(年龄范围9个月至41岁)中观察到了低通气。这些患者中有12%经常出现癫痫发作。出生并发症包括新生儿缺氧和肌张力低下。还报告了惊吓过度, 部分单侧麻痹, 无法解释的关节或肌肉疼痛以及肌张力障碍。16%的人患有慢性睡眠障碍(年龄段, 3-41岁)[25]。其他较小的研究表明, 心理表现理论存在广泛的异质性。例如, 许多ALMS患者的表现和对照一样好, 但是早期视力丧失的患者显示出对抽象询问的反应受损[71]。

一项研究已将ALMS患者与使用常规MRI, 基于体素的形态计量学(VBM)和扩散张量成像(DTI)的对照进行了比较。与按年龄和性别匹配的接受癫痫检查的患者相反, 存在早期血管样病变, 灰白质萎缩, 主要累及后部区域, 且幕上白质弥散性弥散。这些与ALMS相关的大脑结构变化可能是少数患者行为和发育问题的根源[72]。

社会心理方面

陈述23: 完全丧失视力或实现视力的效果通常会在青春期晚期导致严重的焦虑和沮丧。焦虑和抑郁, 学习挑战和参与社会的障碍受诊断时的年龄, ALMS患儿成长的文化背景, 限制生命的并发症以及应对视力丧失挑战的能力的影响。

证据等级: C

推荐强度: 2位专家'意见: 完全同意(80%), 大部分同意(20%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)。

该综合征的心理和社会学后果已通过问卷调查和与家人的访谈进行了审查。进步可能会因以下原因而受到损害: 缺乏助视力, 盲文和计算机语音邮件的辅助工具; 耳聋的发展和缺乏良好的听力支持; 尤其是在青春期进行反应, 以了解病情的严重程度, 尤其是失明。如果婴儿期可以提供早期教育, 并发病的治疗和预防以及融入社会, 那么身心健康的可能性就更大。

在发现视觉障碍和肥胖症的原因时, 极大的缓解伴随着对ALMS的严重, 无法治愈和逐步发展的本质感到震惊和恐惧。如果无法以对时间敏感的方式提供足够的数字助听器, 则严重的神经性耳聋会对戒断和抑郁产生毁灭性影响。此外, 已经描述了在青少年中突然完全丧失视力的尖叫, 侵略和退出与家庭的交往的事件。

Alström综合征的诊断和鉴别诊断

诊断时, ALMS的症状和体征随年龄而变化。从生命的几周开始, 视力障碍是所有患者中最早, 最一致的观察结果。有许多情况引起人们对ALMS的怀疑, 还应排除其他适合年龄的疾病。

陈述24: 在生命的最初几年, 视力障碍和/或心肌病/心力衰竭的病史应增加ALMS的可能性。鉴别诊断包括视网膜营养不良的其他原因, 例如莱伯'先天性无色, 无色症, Bardet-Biedl或早期发作的圆锥杆营养不良。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(75%), 大部分同意(25%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)。

与其他形式的遗传性综合征性视网膜营养不良相比, 夜盲症不是ALMS的常见特征, 其中大多数是眼球震颤和畏光。

领先的迹象。临床情况(肥胖症, 心肌病)以及最终的分子检测将明确将综合征性视网膜营养不良的确切类型归为ALMS。由于临床诊断可能与其他疾病重叠, 因此针对性基因组包括ALMS1

为了排除一项分子检测中的其他临床诊断, 应使用该基因。纤毛病, 视网膜疾病, 心肌病甚至肥胖的目标人群应包括ALMS1基因。随着儿童年龄的增长, 随着代谢, 听力, 心脏和肾脏相关表现的日益突出, ALMS的症状变得更加明显。

陈述25: 一旦根据年龄适当的综合征特征怀疑了ALMS, 可以通过鉴定ALMS1基因中的双等位基因致病变异来确诊。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(75%), 大部分同意(0%), 部分同意(25%), 大部分不同意(0%) 和完全不同意(0%)。

目前尚无生化, 组织学或影像学检查来确认ALMS的诊断, 而分子遗传学研究是确认诊断的唯一选择。为了克服在ALMS1基因中鉴定双等位基因致病变体的挑战, 提出了基于主要临床特征和家族史的诊断标准[25]。但是, 鉴于临床特征与其他综合征性睫状肌病/视网膜病重叠, 并且分子遗传学研究应不断发展, 以鉴定两种致病性变异体以证实或驳斥ALMS的诊断。

经典的分子方法是对热点外显子(8、10和16)进行测序, 如果未检测到突变, 则将分析整个编码序列。如今, 新测序技术的实施正在取代这种经典方法。对于整个外显子含量, 可以对先证者进行视网膜疾病, 症状性纤毛病和症状性肥胖症或综合征的全基因组测序(WES)的下一代基于测序的基因检测。为了产生良好的检测率, 必须检查反应读数的覆盖范围和长度。如果未检测到或仅检测到一种致病变体, 则应采取其他策略。多重连接探针测定法(MLPA)可能可用于检测外显子分析未包括的区域中的大缺失或插入。

表3 ALMS患者的多学科评估

学科	该学科可能对ALMS的功能有所帮助	初步评估	跟进	参考
初级卫生保健 医师	协助一般医疗; 协调专家; 为家庭提供支持	诊断时先转诊。	6个月或根据临床需要	专家意见
遗传学家/临床 科学家们	在鉴别诊断中诊断ALMS并排除其他疾 病; 提供咨询 有关复发风险的家庭, 如果需要, 可以 选择产前诊断。	产前或儿时先转诊。初始 评估: 检测两个 ALMS1 先证者的双等位变异。然后, 家庭评估 分离建立亲本等位基因。	根据要求或临床需要	[15 , 25 , 31]
眼科医生	失明, 眼球震颤, 畏光; 视网膜的 营养不良。	第一次转诊通常在一个人的年龄之前 。初步评估包括: 标准眼科 评估, 视网膜成像 和功能测试 (根据患者的年龄和参与程度进行)。	每年	[73]
耳鼻喉专家	渐进式双边 感觉神经性听力损失。	初次转诊通常在儿童时期。耳鼻喉评 估 包括耳科 考试和听力学 两只耳朵的评价。	每年	[33]
心脏科医师	婴儿, 少年或成人发作性心脏病; 高血压; 冠状动脉 疾病; 心脏衰竭。	可能在一个人的年龄之前进行第一次推 荐。初始 评估: 利纳 肽, ECG, 经胸 超声心动图 (TTE)。在 较大的儿童和成人, 包括CMR。	心电图-每年 TTE - 每年或根据临床需要 每3个CMR - 5年	[35 , 40]
肺科医师	评估肺纤维化; 限制性肺疾病 肺动脉高压。	通常在成年期初次转诊。 初步评估包括 常规肺 功能测试 (cPFT) 和胸部X光检查。H RCT胸腔原因不明的咳嗽或呼吸困难。	cPFT - 每年 HRCT胸部 - 根据临床需要	[63 , 74]
内分泌学家/ 代谢专家	代谢并发症的评估和治疗 (肥胖, 胰岛素抵抗, II型糖尿病, 非 酒精性脂肪肝疾病, 血脂异常) 和内分泌 失调 (甲状腺功能低下, 生长激素缺乏症, 男性性腺功能减退 , 女性 低雄激素症)。	期间的首次推荐 童年 初步评估: 1. 人体测量 测量 2. 甲状腺功能测试 (TFT), 垂体和 性激素 3. 血糖, HbA1c和血脂状况。	每6 - 儿童为12个月, 然后每年 每年 每6 - 12个月或根据临床需要	[13 , 25 , 45 , 48]
消化内科/ 肝科医师	评估肝纤维化/肝硬化和 并发症 (门 高血压, 肝细胞 癌, 肝衰竭)。	初诊: 从童年到成年 初步评估: 肝 功能测试, 血小板计数, 肝超声, 短暂 性 弹性成像和ELF测试。上消化道 肝硬化时进行内镜检查 (EGD)	每年或根据临床需要 每年肝超声 或根据临床需要。	[53]

表3 ALMS患者的多学科评估 (继续)

学科	该学科可能对ALMS的功能有所帮助	初步评估	跟进	参考
肾脏科医生	评估进行性肾功能不全, 慢性肾脏病疾病。	初诊: 从童年到成年 初步评估: 肾脏功能测试(包括微量白蛋白尿)和肾超声检查	每年或根据临床需要	[65]
神经学家	发展性评估里程碑, 学习障碍和混合接受-表达语言的延迟; 癫痫发作和反射不足。	期间的首次推荐童年。 初步评估: 神经系统检查 学校和社会表现水平, 与父母与智力测试。	根据临床需要	[27 , 72]
麻醉师	评估麻醉风险。	根据临床需要首次转诊。	根据临床需要	[74]
临床心理学/行为疗法球队	焦虑, 孤立和萧条。 支持个人和团体活动。	初诊: 从童年到成年 初步评估包括:	每年或根据临床需要	[71] 专家意见
物理治疗师	有氧体育锻炼。	初诊: 根据临床需要, 从儿童期到成年。 初步评估: 静态和动态物理检查。	每年或根据临床需要。	专家意见
营养师	生活方式的改变辅导, 个性化饮食和体重管理。	期间的首次推荐童年。	每6 - 12个月或根据临床需要	[75]
言语治疗师	感官评估 言语障碍 知觉, 言语识别和声音定位和距离评价	期间的首次推荐童年 考虑暗示 社交中的感觉障碍, 社会情感互动 福祉, 行动能力, 辅助技术, 居住和康复潜力。	每年或按要求	[76]
社会工作者	对患者和家人的支持 残障人士 增强社区资源	初诊: 从童年到成年	按要求	专家意见
耐心'协会	对患者及其家人的支持 促进临床研究	诊断时首次转诊	按要求	[77]

地区。尽管绝大多数突变ALMS1 该基因曾经被描述过, 一些人群像英国或土耳其人群一样都具有创始效应[3]。

管理

ALMS尚无法治愈, 但可以治疗。最佳的疾病管理需要在专家中心内设有跨学科, 多专业的团队(MDT), 与社区护理提供者密切联系(表 3)。治疗的主要目标是解决

现有/即将发生的并发症和症状管理。Van Groenendaal等。[77]对英国ALMS患者及其护理人员进行了横断面研究。他们表明, 能够获得高度专业化的临床服务的患者, 其护理水平很高。与常规护理标准相比, 多学科诊所的患者治疗依从性和门诊率更高。这与生活质量的显著改善有关。尤其重要的是要强调患者的作用'

提供信息和联系以解决的协会

医疗和技术问题, 并为支持患者和家人创造享受生活的机会。

陈述26: ALMS患者表现出进行性多系统疾病表现, 并受益于在一站式诊所中具有护理ALMS患者经验的医生和相关医疗保健专业人员的多学科随访。在可能的情况下, 应将诊断为ALMS的个人转介至具有专门知识以应对这种情况的中心。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(94%), 大部分同意(6%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)。

取决于国家'在医疗服务设置, 专业知识水平和患者需求方面, 可以形成MDT, 以使ALMS患者能够以集成方式从众多专家那里获得协作管理计划。MDT应该为患者分配一个护理协调员, 作为团队其他成员的主要联系人。不同学科的专家必须尽可能地讨论和整合信息与管理。确定治疗目标并与患者及其家人达成共识, 并根据需要定期进行检查。MDT应该致力于在“一站”建立诊所, 以整合调查和诊所任命。MDT也将从临床后会议中受益, 以协调的方式制定合并的护理计划。

ALMS患者应考虑哪种最佳治疗方法?

在诊断或症状发作时, 应定期进行以下功能评估, 以确保最佳的症状控制和功能能力。

成长与发展, 视力与听觉

增长与发展

陈述# 27: ALMS儿童的身高(身高, 体重, 头围和腰围)的生长情况应由其初级保健提供者定期使用适合年龄的仪器进行评估(每月不少于6个)。此外, 成年患者应进行仔细评估, 并改变其人体测量学指标, 包括BMI, 体脂成分和腰围。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(75%), 大部分同意(19%), 部分同意(6%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)。

眼力

陈述28: 患有ALMS的患者应在诊断时以及以后定期进行全面的眼部评估。所有患有ALMS的人, 视力丧失都会随着年龄的增长而发生, 因此应尽早计划使用盲文, 计算能力和适应性生活技能, 同时仍要保留视力。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(94%), 大部分同意(6%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)。

建议每年由经验丰富的眼科医生进行眼科检查, 然后由拥有视网膜营养不良专长的中心进行专门的眼科检查, 包括[31, 77]: 最佳视力或低视力评估; 折射; 裂隙灯检查以发现白内障; 眼底检查 OCT FAF和ERG(如果可能)(表2)。

在照顾他们的视力障碍时, 应在开始时和疾病进展时与患者讨论治疗目标和挑战。对疗法包括:

- 1) 只要检测到某些视网膜功能并且存在残余视力, 就应配戴全折射眼镜。橘红色滤色镜已被证明对于减轻恐惧感非常有用。白内障的检测(通常是囊下)可导致外科手术(植入后摘除晶状体), 通常在第二个或第三个十年中。尽管对视力的好处可能会受到潜在的视网膜变性状态的限制和调节, 但这可以改善视觉症状(尤其是畏光)。
- 2) 必须由一个专家团队进行康复, 以逐步改善视力, 并使用低视力辅助器, 放大镜, 行动辅助器(白手杖, 导盲犬)以及盲文学习方法进行早期干预。此外, 目前有严重视力障碍的人可以使用智能手机, 平板电脑和使用多个应用程序。语音激活技术有很大帮助。目标是实现自治和独立。

迄今为止, 还没有达到临床试验阶段的特定基因疗法(由于ALMS1基因)。在晚期视网膜营养不良症中提倡使用视网膜植入物, 但我们还没有发现任何ALMS患者从这些设备中受益。

听力

陈述29: 患有ALMS的人应在诊断时以及之后每年进行一次听力评估。适当时, 应为患者提供听力设备, 以改善一般交流。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(88%), 大部分同意(12%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

听力问题是一种常见的表现形式, 始于儿童时期, 逐渐发展为感觉性耳聋[25, 26]。除神经感觉功能障碍外, 超过42%的儿童还患有中耳炎(胶水耳朵), 必须进行耳膜切开术。慢性复发性中耳炎甚至在年轻人中也有报道[63]。这会给予耳聋增加导电成分。患者应接受适当年龄的气骨传导纯音阈值, 语音阈值, 具有诊断听力计的单词识别能力, 鼓室图, 耳科检查和双耳显微镜检查。

助听器非常有用, 必须定期进行监控和调整。人工耳蜗的植入已有报道, 应被考虑, 因为它可能具有良好的功能预后[73, 78, 79]。

ALMS中的心脏, 心血管和呼吸系统

心肌病

陈述30: 大多数ALMS患者在其生命中的某个时候会发生心血管疾病。诊断时应定期进行心血管评估。对于患有心力衰竭和射血分数降低的患者, 应使用标准的心力衰竭治疗, 包括将血管紧张素转换酶抑制(ACEI)和β受体阻滞剂滴定至最大可耐受的循证剂量, 然后再添加盐皮质激素拮抗剂。对于射血分数低于35%并持续存在症状的成年人, 应考虑用沙比特韦缙沙坦替代ACEI。尽管心律优化, 但如果心率> 72/min, 则应进一步考虑使用伊伐布雷定, 并进行心脏再同步治疗

QRS持续时间> 130 ms且症状持续的患者。建议利尿剂以减轻CHF的症状和体征。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(92%), 大部分同意(8%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

在就诊时应定期评估以下心脏评估, 之后应定期进行评估:

一种)标准12导联心电图(ECG) – 每年

b) 经胸超声心动图 – 每年或根据临床需要

c) 基线和3至5年间隔对年龄较大的儿童和成人进行的心脏磁共振(CMR)成像。

陈述31: 尽管在一般的HF患者人群中, 很大一部分死亡是由于电干扰突然而出乎意料地发生的, 但心律失常的风险尚不明确。尽管人们对植入式心脏复律除颤器(ICD)在非缺血性心肌病中的功效提出了关注, 但应遵循当前的标准适应症, 包括:

一种)从预期的存活期> 1年的人中, 从流产的猝死或恢复正常的心室快速性心律失常中恢复过来的人中植入ICD, 引起血流动力学不稳定;

b) 尽管有最佳的药物治疗且预期生存时间超过1年, 但在症状较重且射血分数降低的患者中植入ICD的比例低于35%

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(66%), 大部分同意(17%), 部分同意(17%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

陈述32: 对于那些对标准药物治疗无效的急性心力衰竭患者, 应考虑急性机械循环支持。目前, 这些药物已用于那些患有晚期心力衰竭但有资格进行心脏移植的人, 成为移植的桥梁。心脏移植是ALMS的一种选择, 尽管机械

尚未提供循环支持作为患者的替代目的地疗法。

证据等级：C

推荐强度：2位专家'意见：完全同意(50%)，大部分同意(42%)，部分同意(8%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

心血管风险

陈述#33：成年ALMS患者由于其极高的IR和相关的代谢并发症(例如血脂异常，高血压，T2DM和NASH)，其患缺血性心血管疾病的风险增加。应使用当前的国家二级预防指南修改其心血管风险。

证据等级：B

推荐强度：1位专家'意见：完全同意(69%)，大部分同意(31%)，部分同意(0%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

呼吸系统

陈述34：诊断时应进行呼吸评估，如有呼吸道症状应定期进行呼吸评估。胸部X光检查是首选的初步检查方法。肺功能测试的限制性模式通常是由于肺外限制性。不幸的是，许多患者会发现很难进行常规的肺功能检查。在无法解释的咳嗽或呼吸困难的情况下，建议将HRCT胸部阈值降低以排除肺纤维化疾病。

证据等级：C

推荐强度：2位专家'意见：完全同意(70%)，大部分同意(15%)，部分同意(15%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

陈述35：ALMS患者的下呼吸道感染有时可以快速发展，应积极寻求预防策略，例如定期接种冬季流感疫苗和肺炎疫苗。患有中度至重度肺炎的ALMS患者应在重症监护室积极治疗，特别注意支持其心肺和肾功能。

证据等级：B

推荐强度：2

专家级'意见：完全同意(79%)，大部分同意(14%)，部分同意(7%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

陈述36：ALMS患者在较小的外科手术过程中，麻醉或严重感染时容易出现低氧发作。在镇静手术过程中必须小心。充分充氧后应仔细进行拔管手术，并密切监测氧合和心脏状况，直至完全恢复后24小时。

证据等级：C

推荐强度：2位专家'意见：完全同意(84%)，大部分同意(8%)，部分同意(8%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

内分泌与代谢

肥胖与胰岛素抵抗

陈述37：应该定期检查ALMS患者的代谢并发症，例如T2DM，血脂异常和高血压。应鼓励并支持结构化和个性化的生活方式计划，以促进健康饮食，定期运动以及健康的体重获得和维持。

证据等级：B

推荐强度：1位专家'意见：完全同意(88%)，大部分同意(12%)，部分同意(0%)，大部分不同意(0%)，完全不同意(0%)。

几乎所有患有ALMS的人都容易出现肥胖和IR。IR的严重程度和并发症程度随年龄和身体习性而增加。体重减轻可改善代谢并发症，应鼓励和支持结构化和个性化的生活方式计划[13, 45, 60, 62, 80]。

ALMS的T2DM和肥胖症治疗包括饮食，体重管理和生活方式改变咨询，由医生和营养师提供[3, 27,

52, 62, 81]。建议定期进行有氧运动并适应盲人，以控制肥胖和糖尿病[3, 27, 31, 62]。IR/T2DM应与普通人群一样对待。年轻的患者很少需要胰岛素，但有些患者需要非常高剂量的长期胰岛素。许多ALMS患者对胰岛素敏感剂(例如二甲双胍和/或噻唑烷二酮(TZDs)和/或二肽基肽酶4(DPP4)抑制剂)有反应[31, 52, 62]。钠葡萄糖转运蛋白2抑制剂，例如依帕利净，卡格列净已显示可使糖尿病患者受益

患有慢性肾脏病 (CKD) 和心脏病的患者, 因此, 除非有禁忌症, 否则应向所有成年ALMS患者提供治疗。如果迫切需要促进体重减轻, 请考虑使用胰高血糖素样肽1受体激动剂。

高甘油三酯血症的治疗必须包括良好的代谢控制。一些重度高甘油三酯血症的患者对低脂饮食联合他汀类药物和烟酸有反应[31 , 81]。其他药物, 尤其是用于严重高甘油三酯血症的药物, 包括omega-3脂肪酸和贝特类药物。

目前正在对患有ALMS的患者使用MC4R激动剂setmelanotide进行临床试验, 以治疗与食欲亢进相关的体重增加。

北美橄榄球联盟

陈述38: 晚期NAFLD在成人患者中很常见, 需要使用肝功能检查, 血小板计数, 肝超声和肝纤维化的非侵入性检查 (即瞬时弹性成像 (Fibroscan®) 和增强型肝纤维化[ELF]测试) (每年) 进行仔细监测。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (87%) , 大部分同意 (13%) , 部分同意 (0%) , 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%)

即使数据仍在涌现, 但使用非侵入性纤维化测试可以对晚期肝纤维化进行安全, 可重复的评估, 并有可能避免进行肝活检以评估疾病的严重性。在肝硬化的情况下, 应进行上消化道内镜检查以评估有无静脉曲张, 并按照肝脏指南 (即β-受体阻滞剂和/或静脉曲张带) 进行管理[82 , 83]和肝脏超声检查, 每6个月检查一次肝细胞癌。患有晚期肝病和/或门静脉高压症并发的患者应进行可能的早期肝移植[53]。

甲状腺功能减退症和性腺机能减退

陈述39: 甲状腺功能减退症在ALMS患者中很常见, 所有个体的甲状腺功能均应每年进行评估并进行相应的治疗。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (80%) , 大部分同意 (20%) , 部分同意 (0%) , 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%) 。

陈述40: 当儿童接近青春期时, 应评估促性腺激素和垂体激素。成年男性性腺功能减退症几乎普遍存在, 应按照当地指南用睾丸激素替代治疗

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (79%) , 大部分同意 (21%) , 部分同意 (0%) , 大部分不同意 (0%) , 完全不同意 (0%) 。

肾脏和膀胱功能障碍

陈述41: ALMS中的肾脏疾病很常见, 开始得早, 随着年龄的增长而发展, 导致年轻的慢性肾脏病。肾功能必须定期监测, 并在需要时咨询肾脏科医生。患有晚期肾脏疾病的患者应接受早期肾脏移植的评估。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (80%) , 大部分同意 (20%) , 部分同意 (0%) , 大部分不同意 (0%) 和完全不同意 (0%) 。

陈述# 42: 患有ALMS的患者应回顾其病史, 以发现提示神经源性膀胱的症状 (复发性尿路感染, 夜尿, 不完全排空, 盘带), 如果出现症状, 应转诊进行泌尿科评估。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意 (92%) , 大部分同意 (8%) , 部分同意 (0%) , 大部分不同意 (0%) , 完全不同意 (0%) 。

遗传咨询

陈述43: 为了对诊断进行遗传确认, 必须在先证者中检测到两个ALMS1双等位基因变异。当检测到病原体变异时, 建议建立家族隔离以建立亲本等位基因。作为遗传的隐性模型, 父母是先证者中检测到的突变之一的专性杂合子。杂合子携带者无症状, 没有患病的风险。父母双方都是杂合子携带者, 患病孩子的可能性为25%, 有携带子项的孩子为50%, 不受影响而不是携带子的可能性为25%。尽管这不是ALMS1基因中非常普遍的机制, 从头 应该考虑突变。在这种情况下, 进行亲子鉴定以确认 从头 强烈建议您进行突变。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(72%), 大部分同意(21%), 部分同意(7%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

产前诊断

语句44: 如果在受影响的家庭成员中发现了病原体变异, 则可以进行产前诊断和植入前遗传学诊断。

证据等级: A

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(80%), 大部分同意(0%), 部分同意(20%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)。

迄今为止, 文献中还没有关于ALMS患者中女性怀孕或男性父亲的信息。对于希望怀孕的妇女, 应要求完整的性激素评估。对于男性, 应建议进行精液分析以调查其生育能力。

心理健康

陈述45: 患有ALMS的临床医生, 护理人员和个人应注意, 行为问题和其他精神疾病(如焦虑症和抑郁症)的患病率正在增加。适当时, 应将转诊至临床心理学/行为治疗团队以及同时使用非药物治疗和/或药物治疗的门槛定得较低。

证据等级: C

推荐强度: 2位专家'意见: 完全同意(88%), 大部分同意(12%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

长大并患有导致失明的疾病的社会心理影响是毁灭性的。在支持下, 年轻的成年人要么会适应并因此很好地应对, 要么会无法适应和挣扎。当听力开始恶化时, 它甚至更加失能。另外, 疾病的进行性和严重性的实现导致焦虑, 孤立和抑郁。ALMS患者必须定期进行评估和支持, 以维持最佳生活质量, 这一点至关重要。

陈述46: 失聪者应考虑高度专业化的双感官丧失护理

与ALMS。聋哑儿童需要周到且独特的教育方法, 以确保他们有机会发挥其全部潜能。感觉障碍的评估非常重要, 将包括交流评估, 社交互动, 情绪健康, 活动能力, 辅助技术, 居住和康复潜力。

证据等级: C

推荐强度: 2位专家'意见: 完全同意(88%), 大部分同意(12%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

视觉感知在语音感知, 语音识别和声音定位以及双感官丧失中的距离评估中具有特别重要的意义[84]。文献荟萃分析已很好地确定了定义Alström组的获得性聋盲的关键发现(未考虑该疾病的其他表现)[75]:

交流: 由于渐进的感觉丧失, 不愿与家人, 朋友和其他人承认听力障碍而改变交流需求的经历;

对于移动性: 由于经常撞到物体/人而感到尴尬; 报告称在公共场所使用辅助工具(如手杖)而感到缺乏耻辱感, 并且缺乏机动教练;

在日常生活中发挥作用: 维持独立的困难更大的经验; 当病情恶化时, 往往需要其他人的帮助以保持独立; 在购物, 食物准备, 阅读, 打扫房间, 看电视, 看书, 听音乐和使用技术方面的独立性下降的经历;

社交互动: 由于渐进性障碍, 失去独立性以及社区对如何与失聪人士互动缺乏了解而在生活中不断处于社会隔离的经历。

情怀: 毫无价值感, 孤独感, 空虚感, 不确定性, 害怕失去独立感, 担心建立关系, 被亲朋好友拒绝以及对未来的持续关注; 感到沮丧和自杀念头

声明47: 所有活跃的家庭成员都应充分讨论该综合征对儿童年龄的影响。无论是选择盲人的主流教育还是特殊教育, 都应考虑一项包括家庭营养, 锻炼机会和社区融合的护理计划。

证据等级: C

推荐强度: 2位专家'意见: 完全同意(94%), 大部分同意(6%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%)和完全不同意(0%)。

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(82%), 大部分同意(18%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

咨询至关重要。一项关于患有罕见遗传病的疾病对家庭和个人的影响的广泛综述强调了这些情况的苛刻性质和家庭支持的需要[85]。但是, 咨询评估工具并非总是可以使用/适合失聪人士。

自闭症 – 由于耳聋和缺乏适当的评估工具来确定诊断, 在ALMS患者中很难诊断。聋哑人的有用信息可在以下链接中找到:

<https://nationaldb.org/>

<https://deafblind.org.uk/information-advice/deafblind-评估/评估要期待什么/>

<https://deafblind.org.uk/information-advice/technology/>

从童年到成年的过渡

语句48: 预期大多数ALMS的年轻人将达到具有复杂医疗和社会心理需求的成年年龄。从儿科到成人服务的过渡过程应尽早开始, 并且必须在社区中包括适当的服务, 以实现从童年到成人生活的无缝过渡。患有ALMS的患者可能会从详细的评估中受益, 这些评估确定了独立性的障碍, 尤其是双重感觉丧失。

证据等级: B

推荐强度: 1位专家'意见: 完全同意(88%), 大部分同意(12%), 部分同意(0%), 大部分不同意(0%), 完全不同意(0%)。

预先护理计划

语句#49: 专家中心的护理提供者, 家庭医生/儿科医生和当地的姑息治疗服务应建立紧密的工作联系, 以在生命周期内为ALMS的个人和家庭提供支持, 包括:

a) 具有定期更新的高级护理计划。b) 为患者及其家人提供适当的沟通和清晰的信息交流; c) 在他们的护理路径中每个阶段的指定联系点。被确定为生命快要结束的个人可能会从持续获得姑息治疗服务(包括症状控制, 喘息, 心理和精神支持)中受益。

证据等级: B

未来研究领域

在过去的几年中, ALMS的自然历史不断发展, 人们对该综合征有了更深入的了解, 并且生存期更长。但是, 有关该综合征的问题有很多未解决的问题, 如下所示:

1. 确认ALMS诊断的最佳方法是什么?
2. 为什么几乎所有ALMS患者都存在视网膜营养不良? 怎么治疗呢?
3. 为什么ALMS患者会在婴儿期发展为心肌病? 为什么恢复? 如何恢复?
4. 心肌病的发作从婴儿期到成年期都有所不同。是否使用相同的机制? 为什么ALMS患者的胰岛素抵抗力与其体重成比例?
- 5.
6. 为什么Alström中的NAFLD会比体重超重的普通人群更加进步?
7. 是由代谢并发症引起的加速肝纤维化或ALMS1基因交替本身? 导致ALMS进行性肾脏疾病的机制是什么?
- 8.
9. 为什么该综合征在表现和疾病进展方面异质?
10. ALMS1蛋白的功能和结构是什么?
11. 是否存在一种或多种具有不同组织特异性功能的ALMS1蛋白?
12. ALMS是一种睫状疾病吗?
13. 在ALMS中考虑蛋白质类型表型而不是基因型-表型相关是否合理?

结束语

这些准则是ALMS患者护理专家国际合作的结果, 收集撰写这些建议的证据是专家可获得的最佳证据。这些指南针对受ALMS影响的儿童和成人的管理, 旨在促进全球所有ALMS患者的最佳护理。此外, 它定义了可以对实践进行审核并传播最佳实践的护理标准。

缩略语

ACEI: 血管紧张素转换酶抑制; 意见二: 评价研究和评价准则; ALMS: Alström综合征; AT: 脂肪组织; BMI: 体重指数; CKD: 慢性肾脏病; CHF: 充血性心力衰竭; CMR: 心脏磁共振; DPP4: 二肽基肽酶

4; DTI: 扩散张量成像; ELF: 增强型肝纤维化; 耳鼻喉科: 耳, 鼻, 喉; ERG: 视网膜电图; FAF: 眼底自发荧光; GDG: 指南制定小组; GH: 生长激素; GLUT4: 4型葡萄糖转运蛋白; HF: 心力衰竭; HRCT: 高分辨率计算机断层扫描; ICD: 植入式心脏复律除颤器;

IR: 胰岛素抵抗; KCO: 一氧化碳传递系数; LV: 左心室; 左心室 MDT: 多专业团队; MLPA: 多连接探针测定; MRI: 磁共振成像; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; OCT: 光学相干断层扫描; rhGH: 重组人生长激素; T2DM: 2型糖尿病; TZD: 噻唑烷二酮; VBM: 基于体素的形态计量学; WES: 全外显子组测序; WGS: 完整基因组测序

致谢

在此, 我们谨纪念并纪念扬·马歇尔 (Jan Marshall), 他在ALMS领域充满热情地努力工作, 但首先是为ALMS患者以及所有不幸逝世的Alström综合征患者提供的。

作者贡献

TG和TB提出了这个想法。所有作者都为手稿的计划, 编写和修订制定了指南。所有作者阅读并认可的终稿。

资金

这项工作由欧洲Alström和英国Alström综合征患者协会发起。来自AlströmEurope和伊丽莎白女王医院NHS-FT的财政支持。

数据和资料的可用性

数据共享不适用于本文, 因为在当前研究期间未生成或分析任何数据集。

道德规范批准并同意参与

不适用。

同意发表

不适用。

利益争夺

JCH获得了Rhythm Pharmaceuticals的无限制研究资助, 并获得了Novo Nordisk的资助; 她曾在Alström Syndrome International的科学和医学顾问委员会任职。其他作者宣称他们没有竞争利益。

作者详情

¹⁴ 英国伯明翰大学医院伯明翰NHS基金会信托基金糖尿病, 内分泌和代谢科, 英国伯明翰B15 2T H。² 意大利帕多瓦帕多瓦大学医学院医学系 (DIMED)。³ ENDO-ERN的成人MTG3主席, 意大利帕多瓦Azienda Ospedaliera Padova。⁴ 法国国防史研究中心, 法国斯特拉斯堡Hôpitaux Universitaires de Strasbourg的货运货物, FSMR SENSGENE, ERN-EYE。⁵ 墨西哥医学研究所实验室, UMRS_1112, 法国医学研究所'阿尔萨斯, 斯特拉斯堡大学, 法国斯特拉斯堡。⁶ 英国托基糖尿病研究室, 托基和南德文郡NHS基金会信托基金。⁷ CINBIO (生物医学研究中心), 维哥大学, 西班牙维哥。⁸ 田纳西大学医学院医学部儿科与生理学系, 儿童肥胖计划'Le Bonheur儿童基金会研究所'美国田纳西州孟菲斯市的医院。⁹ 英国伯明翰伊丽莎白女王医院, 伯明翰大学医院NHS基金会信托基金, 呼吸内科。¹⁰ 英国伯明翰伊丽莎白女王医院伯明翰大学医院NHS基金会信托基金肝胆科。¹¹ 英国伯明翰伊丽莎白女王医院, 大学医院伯明翰NHS基金会信托基金细胞病理学系。¹² 阿班特医学遗传学系 一世 土耳其Bolu的zzet Baysal University。¹³ 美国印第安纳州印第安纳波利斯的印第安纳大学医学院医学与分子遗传学系。¹⁴ 美国马里兰州巴尔的摩市约翰霍普金斯大学医学院遗传医学与儿科系。¹⁵ 意大利协会Alström综合征, 意大利帕多瓦。¹⁶ ENDO-ERN ePAG代表, 意大利帕多瓦MTG3。¹⁷ 阿尔斯特罗姆

英国综合征, 托基, 德文郡, 英国。¹⁸ 英国伯明翰伊丽莎白女王医院, 大学医院伯明翰NHS基金会信托基金。¹⁹ 伯明翰妇女内分泌和糖尿病系'和孩子'英国伯明翰的医院NHS基金会信托基金。

²⁰ 英国伯明翰大学, 代谢与系统研究所。

收到: 2020年5月1日接受: 2020年7月21日

Published online: 21 September 2020

参考文献

1. Alström CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. 视网膜变性合并肥胖, 糖尿病和神经源性耳聋: 一种与Laurencemooon-Bardet-Biedl综合征不同的特定综合征 (迄今未描述): 基于临床, 内分泌和遗传学检查在一个大的血统书上。精神科神经病学扫描补充刊。1959; 129: 1–35岁
2. Paisey RB, Barrett T, Carey CM, Hiwot T, Cramb R, White A等。糖尿病门诊中存在的罕见疾病: 以对NSCT成人Alström门诊进行审计为例。实践糖尿病。2011; 28 (8): 340–3。
3. Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, Beck S, Cerqueira R, Maffei P等。ALM S1变体的光谱和Alström综合征的基因型-表型相关性评估。哮喘Mutat。2007; 28 (11): 1114–23。Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P等。ALMS1突变会导致肥胖, 2型糖尿病和Alström综合征的神经感觉退化。Nat Genet。2002; 31 (1): 74–8。
5. Goldstein JL, Fialkow PJ。Alström综合征。报告三例, 进一步描述了该疾病的临床, 病理生理和遗传方面。医学 (巴尔的摩)。1973; 52 (1): 53–71。
6. Collin GB, Marshall JD, Cardon LR, Nishina PM。纯合性在Alström综合征到2p染色体的映射。哮喘Mol Genet。1997; 6 (2): 213–9。Macari F, Lautier C, Girardet A, Dadoun F, Darmon P, Dutour A等。在北部非洲家庭中通过连锁分析完善Alström综合征在2p12-13号染色体上的遗传定位。哮喘 1998; 103 (6): 658–61。
8. Collin GB, Marshall JD, Naggert JK, Nishina PM。TGFA: 外显子-内含子结构和评估为Alström综合征的候选基因。临床遗传学。1999年; 55 (1): 61–2。
9. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S等。ALMS1是一个大型基因, 具有一个串联重复序列, 编码47个氨基酸, 导致Alström综合征。Nat Genet。2002; 31 (1): 79–83。
10. Collin GB, Cyr E, Bronson R, Marshall JD, Gifford EJ, Hicks W等。Alms1干扰的小鼠概括了人类Alström综合征。哮喘Mol Genet。2005; 14 (16): 2323–33。
11. Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, Renforth GL, Copin N, Hanley NA等。ALMS1的亚细胞定位支持在肥胖症, 胰岛素抵抗和2型糖尿病的发病机制中涉及中心体和基底体功能障碍。糖尿病。2005; 54 (5): 1581–7
12. Titomanlio L, De Brasi D, Buoninconti A, Sperandeo MP, Pepe A, Andria G等。Alström综合征: 具有新的无意义的ALMS1基因突变的同胞的家族内表型变异。临床遗传学。2004; 65 (2): 156–7。Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S等。综合征性肥胖症和糖尿病: 12个英国Alström综合征亲属的身体组成随年龄的变化和ALMS1的突变分析。J临床内分泌代谢。2006; 91 (8): 3110–6。Marshall JD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SF, Dinwiddie D等。Alström综合征: ALMS的突变谱。哮喘Mutat。2015; 36 (7): 660–8。Astuti D, Sabir A, Fulton P, Zatyka M, Williams D, Hardy C等。单基因糖尿病综合征: Alström, Wolfram和硫酸素反应性巨幼细胞性贫血的特定基因库。哮喘Mutat。2017; 38 (7): 764–77。Sanyoura M, Woudstra C, Halaby G, Baz P, SenéeV, Guillausseau PJ等。非肥胖青少年胰岛素依赖综合征的糖尿病患者中的新型ALMS1剪接突变。Eur J Hum Genet。2014; 22 (1): 140–3。Lee NC, Marshall JD, Collin GB, Naggert JK, Chien YH, Tsai WY等。Alström综合征的热量限制可预防高胰岛素血症。Am J Med Genet A。2009; 149A (4): 666–8。
- 17。
- 18岁 粗 kesen M, Collin GB, Evsikov AV, GüzelA, ÖzgülRK, Marshall JD等。新型Alu逆转座子插入导致Alström综合征。哮喘 2012; 131 (3): 407–13
- 19 OzantürkA, Marshall JD, Collin GB, DüzenliS, Marshall RP, 坎丹 S, 等。中国Alström综合征的表型和分子遗传学。

- 44 土耳其亲戚和土耳其Alström综合征的文献综述。J Hum Genet. 2015; 60 : 1 – 9。
- 20 Malm E, Ponjavic V, Nishina PM, Naggert JK, Hinman EG, Andréasson S 等。全场视网膜电图检查和Alström综合征临床表型的明显变异性。拱眼药水。2008; 126 (1) : 51 – 7
- 21 Nasser F, Weisschuh N, Maffei P, Milan G, Heller C, Zrenner E 等。ALMS1基因的致病变异引起的视锥细胞营养不良的眼科特征。眼药学报。2018; 96 (4) : e445 – 54。
- 22 Vingolo EM, Salvatore S, Grenga PL, Maffei P, Milan G, Marshall JD。Alström综合征的高分辨率光谱域光学相干断层扫描图像。J Pediatr眼科斜视。2010; 47 : e1 – 3。
23. Khan AO, Bifari IN, Bolz HJ。尚未诊断为Alstrom综合征的儿童的眼科特征。眼科。2015; 122 (8) : 1726 – 7 e2。
- 24 Dotan G, Khetan V, Marshall JD, Affel E, Armiger-George D, Naggert JK 等。Alström综合征的光谱域光学相干断层扫描结果。眼科遗传学。2017; 38 (5) : 440 – 5，
- 25岁 Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB 等。根据182例病例的评估，得出新的Alström综合征表型。拱眼习生医学。2005; 165 (6) : 675 – 83。
- 26 马歇尔JD, 贝克S, 马菲P, 纳格特JK。Alström综合征。Eur J Hum Genet. 2007; 15 (12) : 193 – 202。
27. 马歇尔JD, 马菲P, 科林GB, 纳格特JK。Alström综合征：遗传学和临床概述。Curr基因组学。2011; 12 (3) : 225 – 35岁
- 28岁 威尔士LW。Alström综合征：进行性耳聋和失明。Ann Otol Rhinol Laryngol. 2007; 116 (4) : 281 – 5，
29. Izzi C, Maffei P, Milan G, Tardanico R, Foini P, Marshall JD 等。病例：色素性视网膜炎家族性发生，耳聋和RENAL受累。肾脏国际 2011; 79 (6) : 691 – 2。
- 30岁 Bahmad F Jr, Costa CS, Teixeira MS, Jd BF, Viana LM, Marshall J。家族性Alström综合征：双侧进行性听力损失的罕见原因。布拉兹J耳鼻喉科杂志。2014; 80 (2) : 99 – 104。
31. Paisey RB, Stees R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M。Alström综合征。在：Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA 等编辑中。GeneReviews®。西雅图 (WA) : 华盛顿大学, 西雅图; 1993-2019; 2003。
32. Sebag J, Albert DM, Craft JL。Alström综合征：眼科组织病理学和视网膜超微结构。Br J眼药水。1984; 68 (7) : 494 – 501。
33. Lindsey S, Brewer C, Stakhovskaya O, Kim HJ, Zalewski C, Bryant J 等。Alström综合征的听觉和耳科特征：38位患者的综合单中心数据。Am J Med Genet A.2017; 173 (8) : 2210 – 8. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Warfield AT, Cramb R, Paisey RB 等。一项观察性研究发现，弥漫性左心室间质纤维化与亚临床型心肌功能不全有关。Orphanet J稀有唱片。2015; 10 : 83。
- 35岁 Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshall JD, Naggert JK, Sidenko S 等。Alström综合征的心肌病特征：38位患者的前瞻性单中心数据。摩尔基因代谢。2017; 121 (4) : 336 – 43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 等。2016 ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南：欧洲心脏病学会 (ESC) 急性心力衰竭诊断和治疗工作队在心力衰竭协会 (HFA) 的大力支持下成立。Eur Heart J.2016; 37 (27) : 2129 – 200
36. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF 等。现有技术在临床实践中使用利钠肽水平。Eur J心失败。2008; 10 (9) : 824 – 39。
38. Makaryus AN, Zubrow ME, Marshall JD, Gillam LD, Mangion JR。Alström综合征的心脏表现：超声心动图检查结果。J Am Soc超声心动图。2007; 20 (12) : 1359 – 63。
39. Toulany A, Shea S, Warren AE。小儿Alström综合征患者的多普勒组织，应变和应变率成像：是否存在区域功能异常？J Am Soc超声心动图。2006; 19 (1) : 14 – 20
- 40 马云 (Loudon MA)，吴 (Bellenger)，凯里 (CM)，佩斯 (RB) Alström综合征的心脏磁共振成像。Orphanet J稀有唱片。2009; 4 : 14. Corbetti F, Razzolini R, Bettini V, Marshall JD, Naggert J, Tona F 等。Alström综合征：心脏磁共振检查结果。Int J乙二醇。2013; 167 (4) : 1257 – 63。
42. Zulato E, Favaretto F, Veronese C, Campanaro S, Marshall JD, Romano S 等。缺乏ALMS1的成纤维细胞过表达细胞外基质成分，显示细胞周期延迟，并抗凋亡。PLoS一。2011; 6 (4) : e19081。
43. Jatti K, Paisey R, MoreR。Alström综合征的冠状动脉疾病。Eur J Hum Genet. 2012; 20 (1) : 117 – 8。
44. Romano S, Maffei P, Bettini V, Milan G, Favaretto F, Gardiman M 等。Alström综合征与身材矮小和GH储备减少有关。临床内分泌素 (Oxf)。2013; 79 (4) : 529 – 36。
45. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, Reynolds JC, Turbey E, Turbey IB 等。与BMI匹配的对照组相比，对Alström综合征患者的内分泌代谢综合评估。J临床内分泌代谢。2018; 103 : 2707 – 19
46. Mihai CM, Catrinou D, Toringhibel M, Stoicescu RM, Ticuta NP, AncaH。Alström综合征患者的IGF1-GH轴受损和新的治疗选择：一个病例系列。案件J.2009; 2 (1) : 19。
47. 戴TS, 林淑仪, 徐文华。生长激素治疗对Alström综合征患者的代谢作用。霍尔姆水库。2003; 60 (6) : 297 – 301。
48. Maffei P, Boschetti M, Marshall JD, Paisey RB, Beck S, Resmini E 等。15名Alström综合征患者的IGF系统特征。临床内分泌素 (Oxf)。2007; 66 (2) : 269 – 75。
49. Aynaci FM, Okten A, Mocan H, Gedik Y, Sarpkaya AO。一例与尿崩症相关的Alström综合征。临床遗传学。1995; 48 (3) : 164 – 6. Koç E, Bayrak G, Suher M, Ensari C, Aktas D, Ensari A。Alstrom综合征罕见病例，没有肥胖且身材矮小，被诊断为成年。肾脏病学 (卡尔顿)。2006; 11 (2) : 81 – 4。
- 50 祖ş demir S, Güzel-Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Ozgürk N, Narin N 等。ALMS1中的非典型表现和新突变：对Alström综合征的临床和分子诊断策略的意义。临床遗传学。2013; 83 (1) : 96 – 8。
52. Paisey RB, Hodge D, Williams K。在Alström综合征中，人体脂肪分布，血清葡萄糖，脂质和胰岛素对进食的反应。J Hum Nutr饮食。2008; 21 (3) : 268 – 74。
53. Gathercole LL, Hazlehurst JM, Armstrong MJ, Crowley R, Boocock S, O'Reilly MW 等。Alström综合征患者的晚期非酒精性脂肪肝病和脂肪组织纤维化。肝内科。2016; 36 : 1704 – 12. Favaretto F, Milan G, Collin GB, Marshall JD, Stasi F, Maffei P 等。脂肪组织中的GLUT4缺陷是Alms1GT / GT (肥胖和胰岛素抵抗的小鼠模型) 中代谢改变的早期迹象。PLoS一。2014; 9 (10) : e109540。
55. 洪英杰, 郑C, 裴D, 仇PI, 吴大。两个兄弟姐妹患有Alstrom综合征。J Formos Med副教授。2001; 100 (1) : 45 – 9。
56. Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, Sainsbury A, Lee NJ, Kennedy C 等。肥胖澳洲人——一种新的Alström综合征小鼠，在肥胖，糖尿病和精子形成中显示ALMS1的关键作用。摩尔内分泌。2006; 20 (7) : 1610 – 22. Lodh S, Hostelley TL, Leitch CC, O'Hare EA和Zaghloul NA。差异影响β-Bardet-Biedl综合征或Alstrom综合征基因的破坏导致细胞质量下降。哼哼Mol Genet. 2016; 25 (1) : 57 – 68。
58. Nesmith JE, Hostelley TL, Leitch CC, Matern MS, Sethna S, McFarland R 等。斑马鱼中alms1的基因敲除概括了Alström综合征，并提供了对代谢表型的洞察力。哼哼Mol Genet. 2019; 28 (13) : 2212 – 23。
59. Paisey RB, Carey CM, Bower L, Marshall J, Taylor P, Maffei P 等。Alström综合征的高甘油三酸酯血症：37例原因和关联。临床内分泌素 (Oxf)。2004; 60 (2) : 228 – 31。
- 60 Bettini V, Maffei P, Pagano C, Romano S, Milan G, Favaretto F 等。从肥胖症发展为Alström综合征的2型糖尿病。小儿糖尿病。2012; 13 : 59 – 67。
61. Quiros-Tejeira RE, Vargas J, Ament ME。早发性肝病并发Alstrom综合征的急性肝衰竭。我是J Med Genet. 2001; 101 : 9 – 11. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M, Cramb R, Steeds R, Williams K 等。应对重度胰岛素抵抗性糖尿病的改变，以应对Alström综合征的生活方式改变。Eur J Med Genet. 2014; 57 : 71 – 5. Boerwinkle C, Marshall J D, Bryant J, Gahl WA, Olivier KN, Gunay-Aygun M。38例Alström综合征患者的呼吸道表现。小儿科薄荷油。2017; 52 (4) : 487 – 93。
64. Khoo EY, Rislej J, Zaitoun AM, El-Sheikh M, Paisey RB, Acheson AG 等。2个兄弟姐妹的Alström综合征和盲肠扭转。我是J Med科学。2009; 337 (5) : 383 – 5。
65. Baig S, Paisey RB, Dawson C, Barrett TG, Maffei P, Hodson J 等。在Alström综合征中定义肾脏表型。Nephrol表盘移植。2018。
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy293>。
66. Waldman M, Han JC, Reyes-Capo DP, Bryant J, Carson KA, Turbey B 等。Alström综合征：肾脏发现与肥胖，胰岛素抵抗，

- NIH临床中心对38例血脂异常和心脏病患者进行了前瞻性评估。摩尔基因代谢。2018; 125 (1 - 2) : 181 - 91。
67. Poli L, Arroyo G, Garafalo M, Choppin De Janvry E, Intini G, Saracino A等。肾脏移植治疗Alström综合征: 病例报告。移植程序。2017; 49 : 733 - 5 ,
68. Paisey RB, Darby T, George AM, Waterson M, Hewson P, Paisey CF等。预测2型糖尿病的保护性感觉丧失, 神经病变和足溃疡。BMJ开放糖尿病护理。2016; 4 (1) : e000163。
69. 尼尔森SP。儿童期食管反流症状的患病率: 基于儿科实践的调查。拱小儿科Adolesc Med。2000; 154 (2) : 150。
70. Paisey RB, Smith J, Carey C, Barrett T, Campbell F, Maffei P等。糖尿病的持续时间可预测Alström综合征的主动脉脉搏波速度和血管事件。J临床内分泌代谢。2015; 100 (8) : e11116 - 24
71. Frölander HE, Möller C, Marshall JD, Sundqvist A, Rönnåsen B, Falkensson L等。患有Alström综合征的青少年的心理理论。Int J Pediatr耳鼻咽喉科。2014; 78 (3) : 530 - 7
72. Citton V, Favaro A, Bettini V, Gabrieli J, Milan G, Greggio NA等。大脑参与Alström综合征。Orphanet J稀有唱片。2013; 8 : 24。
73. Dollfus H, Rossignol S. Protocole national de diagnostic et de Soins. PNDS. 综合征d' Alström. 桑特高级制表; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom。
74. Florentzson R, Hallén K, Möller C. Alström综合征和人工耳蜗植入。最初的临床经验。斯德哥尔摩: 第十届国际CI会议; 2010。
75. Paisey RB, Leeson-Beevers K. Alström综合征的当前治疗方法和近期治疗进展。专家Opin孤儿药。2016; 4 (7) : 747 - 59. Jaiswal A, Aldersey H, Wittich W, Mirza M, Finlayson M. 失聪或双重感觉丧失者的参与经历: 全球失聪文献的范围回顾。PLoS一。2018; 13 (9) : e0203772。
77. Van Groenendael S, Giacobazzi L, Davison F, Holtkemper O, Huang Z, Wang Q等。高品质, 以患者为中心且协调一致的Alstrom综合征护理: 一种超罕见疾病的护理模型。Orphanet J稀有唱片。2015; 10 : 149. Gheller F, Gallo S, Trevisi P, Caserta E, Dassie F, Maffei P等。Alström综合征的人工耳蜗。Ann Otol Rhinol Laryngol。2020年。 <https://doi.org/10.1177/0003489420903061>。
79. Hill RG, Dwyer K, Tirino J, Whitley M. 在Alström综合征患者中进行Cochlear植入和乳突闭塞。Int J Pediatr耳鼻咽喉科。2020年。 <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109894>。
80. Milani D, Cerutti M, Pezzani L, Maffei P, Milan G, Esposito S. 综合征肥胖: 正确诊断的临床意义。Ital J Pediatr。2014; 40 (1) : 33。
81. Paisey RB. Alström综合征代谢后果的新见解和疗法。Curr Opin Lipidol。2009; 20 (4) : 315 - 20
82. de Franchis R, Baveno VI系。扩大门静脉高压症的共识: BAVENO VI共识研讨会的报告: 对门静脉高压症的风险分层和个性化护理。J肝素。2015; 63 : 743 - 52. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. 美国肝病研究协会实践指南委员会, 美国胃肠病学学会实践参数委员会。肝硬化食管静脉曲张和静脉曲张出血的预防和管理。肝病学。2007; 46 : 922 - 38。
84. Simon HJ, Levitt H. 双重感觉丧失对听觉定位的影响: 干预的意义。趋势放大。2007; 11 (4) : 259 - 72。
85. Waldboth V, Patch C, Mahrer-Imhof R, Metcalfe A. 以一种非同寻常的方式过正常的生活: 对年轻人的家庭进行调查的系统回顾' 当受到遗传和慢性儿童期疾病的影响时, 会转变为成年。Int J Nurs Stud。2016; 62 : 44 - 59。

发行人' 注意

对于已发布地图和机构隶属关系中的管辖权主张, Springer Nature保持中立。

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

