



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.020

· 病例报告 ·

以逆向射精为首发症状的青少年成人起病型糖尿病 4 型患者一例

张伊桐 佟雪巍 单永颜 徐宇欣 浦胜丹 匡洪宇 高昕媛

[关键词] 糖尿病; 青少年成人起病型糖尿病; 基因突变; PDX-1 基因

[中图分类号] R587 [文献标识码] B

患者,男,21岁,因“射精功能障碍1个月、发现血糖升高2日”于2022年5月9日收入我院。患者1个月前无明显诱因出现射精功能障碍,表现为射精量逐渐下降,2周内逐渐发展为完全没有精液射出,存在射精感觉和动作,有正常勃起和达到正常的高潮,2日前就诊于我院生殖科门诊,查睾酮及促卵泡成熟素均正常,射精后留取初次尿液标本发现大量精子和果糖,体格检查发现球海绵体肌反射、肛门括约肌张力减弱,诊断为“逆向射精”,排除其他因素后,查静脉空腹血糖 18.0 mmol/L (3.9~6.1 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),为系统诊治遂转入我院内分泌科。患者自患病以来,无口渴、多饮、多尿、体重下降。既往史:否认其他慢性疾病病史,无血尿、膀胱出口梗阻及尿路感染史;否认手术外伤史及长期药物使用史。个人史:足月产,为正常体重新生儿。家族史:先证者母亲素体健,父亲在41岁时确诊为糖尿病(BMI 27.55 kg/m²),现应用二甲双胍(每日晚餐后1.0 g)控制血糖,空腹血糖5~7 mmol/L。先证者奶奶50岁时确诊糖尿病(BMI 29.39 kg/m²),应用胰岛素早晚餐前注射(具体药名及剂量不详),规范饮食下血糖控制尚可,现已去世10年。入院体格检查:身高175 cm、体重65 kg、BMI 21.2 kg/m²,心肺腹生殖器检查均未见异常,踝反射双侧缺失、温度觉右侧缺失,泌汗功能检查结果异常。心率变异性检查结果:24 h 正常 RR 间期的标准差(SDNN):100 ms。实验室检查结果:糖化血红蛋白:13.4%;尿常规:GLU3+,尿酮体(1+),尿蛋白(-),抗胰岛素抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体及抗胰岛细胞抗体均为阴性,肝功能、肾功能、甲状腺球蛋白抗体、过氧化物酶抗体、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺素、尿微量白蛋白、血清胰酶检查均未见异常。脑、脊柱MRI、心电图、肝胆脾胰腺、泌尿系、甲状腺、双下肢血管、颈部血管、心脏彩超、双下肢神经传导速度、眼底照相检查结果均未见异常。C肽释放试验结果:空腹血糖10.5 mmol/L,餐后1 h 血糖23.8 mmol/L,餐后2 h 血糖19.1 mmol/L,餐后3 h 血糖17.7 mmol/L;空腹C肽1.559 ng/ml(0.923~3.730 ng/ml),餐后1 h C肽2.345 ng/ml,餐后2 h C肽2.756 ng/ml,餐后3 h C肽2.926 ng/ml。初步诊断:糖尿病(分型未定),糖尿病神经病变。予患者门冬胰岛素(三餐前各6 U)、甘精胰岛素18 U(每日1次)皮下注射、依帕司他(50 mg/日、每日3次)和弥可保(0.5 mg/日、每日3次)口服。

先证者以逆向射精为首发症状,21岁时确诊糖尿病,无“三多一少”症状,非肥胖体型,血清C肽水平明显下降,胰岛自身免疫标记物均为阴性,家族3代均有糖尿病病史,需考虑单基因糖尿病可能,在先证者及其家属知情同意后,对先证者行全外显子基因检测,结果发现染色体突变位于(chr)13:28494372,该区域包含1个已知遗传病致病基因PDX-1,突变类型为错义杂合突变(NM_000209;c.97C>G);对先证者父亲和母亲目标基因进行Sanger测序,结果显示先证者父亲发生相同突变(图1、2)。结合基因检测结果患者最终诊断为青少年成人起病型糖尿病(MODY)4型。出院9周随访,患者空腹血糖6~7 mmol/L,餐后2 h 血糖波动在8~10 mmol/L。

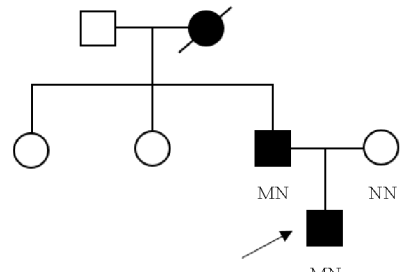


图1 先证者家系系谱图(箭头为先证者,方框为男性、圆圈为女性,空心为血糖正常、实心为糖尿病,斜线为已故;MN表示PDX1 c.97C>G杂合突变,NN表示野生型PDX1基因)

讨论

MODY是由常染色体显性突变引起的一种特殊类型糖尿病,在所有已知糖尿病患者中仅占1~5%^[1],由于MODY与2型糖尿病(T2DM)或1型糖尿病(T1DM)之间存在着临床特征重叠,常难以及时确诊。目前已鉴定出14种MODY亚型,MODY4型是较为罕见的一种,主要由PDX-1基因突变所致。PDX-1编码胰岛素启动子因子-1(IPF1),其为一种在胰腺和β细胞发育和功能中起关键作用的转录因子,PDX-1基因主要维持胰岛β细胞的功能。当PDX-1基因发生纯合子突变时,患者表现为胰腺细胞发育不全,而发生杂合子突变时,则会导致MODY4型的发生^[2]。因此,PDX-1基因表达缺失可导致胰岛β细胞功能受损,在成年后逐渐发展为糖尿病。

先证者PDX1基因发生杂合错义突变(NM_000209;c.97C>G),该变体p.Pro33Ala未列入1000个基因组和外显子组测序项目(ESP),将氨基酸从脯氨酸变为苏氨酸的错义变体会导

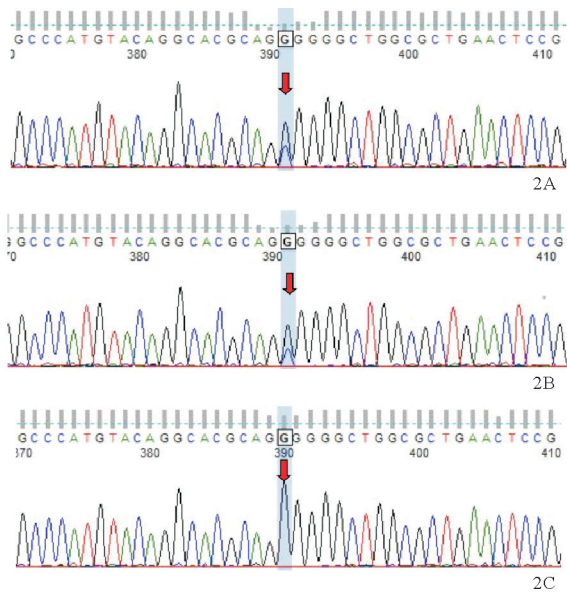


图2 先证者及其直系家属 PDX1 基因 Sanger 测序结果:A:先证者; B:先证者父亲;C:先证者母亲;红色箭头表示 c.463C>A 杂合突变

致 β 细胞发育和功能恶化^[3]。变异在大规模人群频率数据库 gnomA 东亚人群的频率为 0.003。使用 ACMG-AMP 指南中的标准^[4],该变异被分类为具有不确定意义,但既往研究表明,其可能参与驱动与 MODY 相关的糖尿病表型^[1]。先证者与其父亲存在相同罕见突变,但在发病年龄、肥胖和治疗方面存在表型异质性。先证者自出生以来体重都在正常范围,21 岁时发现糖尿病,而先证者父亲超重(确诊时 BMI 27.55 kg/m²),在 41 岁时发病,可能是由于胰岛素抵抗增加和 β 细胞功能受损导致其糖尿病进展。虽然先证者母亲、外祖父、外祖母、母亲的兄弟姐妹都没有糖尿病,且先证者母亲肥胖 (BMI 29.69 kg/m²),但缺乏其胰岛功能等相关资料,不确定先证者与父亲之间临床表现的差异是否部分由于母亲遗传因素造成。先证者父亲在确诊糖尿病前有一段能量摄入过量的饮食史,有学者认为,环境因素可能在确定 MODY 表型中起一定作用^[5]。因此,PDX1-MODY 不单纯是单基因疾病,而且是一种具有广泛表型谱的寡基因疾病。

基因检测对 MODY 诊断的敏感度高,但由于价格高昂,因此结合病史和临床特征筛选出高度怀疑为 MODY 的患者至关重要。目前用于筛选 MODY 的工具包括临床标准和 MODY 概率计算器,后者基于欧洲白种人群临床资料开发,尚未在其他种群中得到验证。MODY 患者的临床特征包括糖尿病发病年龄早(通常 <25 岁)、既往无肥胖病史、具有常染色体显性遗传的特征(累计 3 代或以上)、家系中有 2 个或以上患者在 25 岁之前发病、一般无糖尿病酮症酸中毒、发病 2 年内无需胰岛素治疗。但目前在所有关于 MODY 的研究中均未采用一致的临床标准,2019 年我国报道了 1 例 14 岁 MODY4 型患者,先证者父亲和奶奶均患有糖尿病,BMI 为 24.4 kg/m²,表明在早发性超重糖尿病患者中也不能排除对 MODY4 型的筛查^[6]。范馨月等^[7]报道了我国 1 例 12 岁发病的 MODY4 型患儿,而该患儿是家族中的唯一患病者。本例患者尿酮体阳性,其父亲超重、奶奶肥胖,两人均在 25 岁后发病,因此,不应将多代肥胖、多代晚发病、合并酮症的糖尿病患者排除在基因检测之外。

患者以射精功能障碍为主诉,无糖尿病典型症状,不符合不射精症表现,也不符合无精症表现,逆向射精诊断明确。多种因素可致逆行射精,包括解剖学(先天性脊柱裂、尿道狭窄等)、神经源性(各种膀胱颈和前列腺手术等导致膀胱颈神经根损伤)、药理(长期应用 α -肾上腺素能受体阻滞剂及抗精神类药物)等原因。临床糖尿病引起的逆行射精占 6%~40%^[8],本例患者否认其他疾病史、手术外伤史及长期药物使用史,则考虑糖尿病为逆行射精的主要诱发因素。由于糖尿病的隐匿性,通常诊断较晚,而性功能障碍往往是男性糖尿病患者的首发表现。糖尿病合并逆行射精的病理生理机制包括:糖尿病神经病变可使尿道外括约肌痉挛收缩,加大射精阻力;糖尿病可引起自主神经病变,影响交感神经传出纤维,从而导致性高潮期间尿道内括约肌收缩功能障碍、膀胱颈闭合不良,进而导致精液进入压力相对较低的膀胱。MODY3 型患者常伴糖尿病微血管并发症^[9],但关于 MODY 罕见亚型的糖尿病并发症报道较少,目前仅 1 例 PDX1-MODY 突变的巴西男性患者合并视网膜病变的病例报告^[10]。逆向射精与糖尿病相关性很强^[11],本例患者以逆向射精为首发症状,存在糖尿病远端对称性多发性神经病变及自主神经病变,因此考虑其逆向射精为自主神经病变导致。

通过本例患者的诊治,我们可获得如下启示:(1)糖尿病筛查对出现 RE 的患者十分必要。(2)虽然关于 MODY 罕见亚型的并发症报道较少,但 PDX1-MODY 具有广泛的表型谱,是否存在神经病变的易感性还需要进一步的研究。临床中应提高对此疾病的认识,及时完善基因检测,避免漏诊或误诊。

参考文献

- [1] Lee DH, Kwak SH, Park HS, et al. Identification of candidate gene variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing in early onset diabetes patients[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e002217.
- [2] Wang X, Sterr M, Burtscher I, et al. Genome-wide analysis of PDX1 target genes in human pancreatic progenitors[J]. *Mol Metab*, 2018, 9:57-68.
- [3] Wang X, Sterr M, Ansarullah, et al. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human β -cell development and function[J]. *Mol Metab*, 2019, 24:80-97.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants; a joint consensus recommendation of the American College of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-423.
- [5] Yoshiji S, Horikawa Y, Kubota S, et al. First Japanese Family With PDX1-MODY (MODY4): A Novel PDX1 Frameshift Mutation, Clinical Characteristics, and Implications[J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6(1): hv-ab159.
- [6] Deng M, Xiao X, Zhou L, et al. First case report of maturity-onset diabetes of the young type 4 pedigree in a Chinese family[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:406.
- [7] 范馨月,张萍,张霞. PDX1 基因突变所致 MODY4 的 1 例病例报告及文献复习[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(5):3.
- [8] 《糖尿病合并男性功能障碍多学科中国专家共识》编写专家委员会. 糖尿病合并男性功能障碍多学科中国专家共识[J]. *中国男科学杂志*, 2022, 36(1):3-33.
- [9] 张颖,姜娜,李文娟,等. 青少年的成人起病型糖尿病 3 型一例[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(10):701-703.
- [10] Caetano L, Santana L, Costa-Riquetto A, et al. PDX1-MODY and dorsal pancreatic agenesis: New phenotype of a rare disease[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(2):382-386.
- [11] Gaunay G, Nagler HM, Stember DS. Reproductive sequelae of diabetes in male patients[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4):899-914.

(收稿日期:2022-08-25)

(本文编辑:余晓曼)