



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.018

· 病例报告 ·

多脏器功能受累的青少年起病的成人型糖尿病 5 型一例

林丹红 全会标 莫泽纬 陈开宁

[关键词] MODY5; HNF1B 基因; 多脏器受累

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] B

患者,男,27岁,因“发现血糖升高3年余”于2020年3月24日收入我科。患者3年前体检空腹血糖>7 mmol/L,餐后2h血糖12 mmol/L,无“三多一少”症状,仅饮食、运动控制治疗。1年前测空腹血糖9~10 mmol/L,开始服用西格列汀0.05 g每日1次、二甲双胍0.5 g每日2次降糖治疗,监测空腹血糖6~8 mmol/L,餐后2h血糖8~14 mmol/L,为寻求进一步诊治遂来我院就诊。既往史:16年前十二指肠溃疡大出血,就诊消化内科后间断服用泮托拉唑,仍有反复胃部不适;9年前因腹股沟疝至胃肠外科手术治疗,术前检查发现孤立肾;3年前发现高尿酸、肝功能不全;3年前发现血压、肌酐升高,血压最高160/90 mmHg,肌酐130.0~140.0 μmol/L(59.0~104.0 μmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),至肾内科就诊,长期服用缬沙坦降压,百令胶囊护肾;1年前开始服用多烯磷脂酰胆碱护肝。家族史:奶奶60岁发现糖尿病,现年80岁;父亲35岁发现糖尿病,现年58岁,肌酐385 μmol/L,伴肾囊肿、肝功能不全,目前使用胰岛素降糖;大姑妈50岁发现糖尿病,现年60岁,肾功能正常;二叔30岁发现糖尿病,现年53岁,目前肾功能正常;小叔16岁发现糖尿病,有肾囊肿,现年50岁,已进入尿毒症期,行透析治疗。患者家系图见图1。体格检查: BMI 21.1 kg/m²,腰围75 cm,血压132/70 mmHg。剑突下轻压痛,心肺及腹部体格检查余均未见异常。辅助检查:糖化血红蛋白7.8%,尿微量白蛋白/尿肌酐(UACR)178.0 mg/g(0~30.0 mg/g),24 h尿蛋白0.61 g/24 h(0~0.15 g/24 h),肌酐132.0 μmol/L,估算的肾小球滤过率(eGFR)59 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,尿酸526 μmol/L(208~428 μmol/L),ALT 182.6 U/L(9.0~50.0 U/L)、AST 140.5 U/L(15.0~40.0 U/L)、谷氨酰转氨酶(GGT)89 U/L(7~45 U/L)。血氨、总胆红素、白蛋白、血酮体、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)及凝血功能检查结果均正常。C肽释放试验(0 min、30 min、60 min、120 min、180 min)依次为0.54 nmol/L、1.19 nmol/L、1.75 nmol/L、2.26 nmol/L、1.9 nmol/L。各肝炎病毒标志物、铜蓝蛋白、自身免疫性肝病6项(抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体抗体、抗肝细胞胞质I型抗体、抗可溶性肝抗原抗

体)检查结果均正常。肝功能Child-Pugh分级为A级。腹部彩色超声检查示轻度脂肪肝。泌尿系彩色超声检查示左侧孤立肾,左肾弥漫性损害声像。眼底照相、肌电图均未见异常。胃镜检查结果显示:1.非萎缩性胃炎伴胃窦糜烂;2.十二指肠溃疡。¹⁴C呼气试验检查结果为阴性。2020年4月3日取得患者及家属知情同意后,行基因检测结果示患者及其父亲HNF1B基因上发现1个杂合无义变异c.529C>T;p.R177X;ACMG变异评级为致病性,患者及其父亲均为杂合子(图2),其母亲、弟弟、妹妹均未发现该基因的变异。最终诊断:1.青少年起病的成人型糖尿病5型(MODY5);2.慢性肾脏病3期;3.孤立肾;4.肝功能不全;5.高尿酸血症;6.消化道溃疡?患者因个人原因,不接受胰岛素治疗,遂改用卡格列净100 mg每日1次、西格列汀0.05 g每日1次、瑞格列奈0.5 mg每日3次降糖治疗,继续予缬沙坦降压、多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽护肝、百令胶囊联合复方α酮酸治疗肾病。出院3个月后随访:监测空腹血糖6~7 mmol/L,餐后2h血糖8~9 mmol/L,糖化血红蛋白6.3%。尿酮体及WBC计数均处于正常范围,肌酐130 μmol/L、

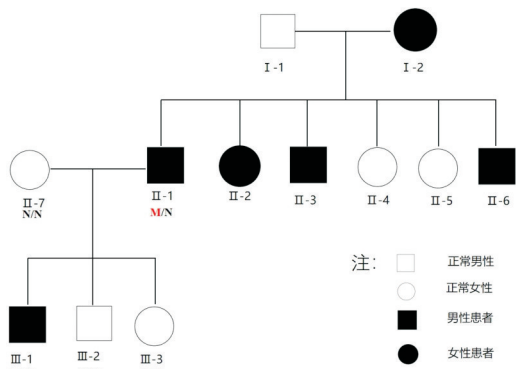


图1 先证者家系图(I-2:奶奶;II-1:父亲;II-2:姑妈;II-3:二叔;II-6:小叔;III-1:先证者)

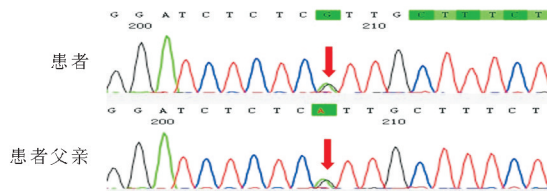


图2 先证者及其家系基因测序图(突变位点HNF1B: NM_000458; exon 2; c.529C>T;p.R177X,如箭头所示)

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)
 作者单位:570311 海口,海南省人民医院内分泌科 海南医学院附属海南医院
 通讯作者:全会标,E-mail:quanhuibiao@aliyun.com

UACR 172 mg/g、ALT 116 U/L、AST 102 U/L、GGT 80 U/L,均较前略有下降。

讨 论

MODY5 为 HNF1B 基因缺失或突变导致,为常染色体显性遗传。HNF1B 基因位于染色体 17q12,广泛表达于胰腺、肾脏、肝脏、胃肠道、卵巢、睾丸、肺脏、胆管^[1],其突变可导致相关脏器受累。MODY5 占有 MODY 亚型的 2%~5%^[2],常在青少年或成年早期发生糖尿病,高血糖的机制包括胰腺发育不全导致胰岛素分泌减少、肝脏胰岛素抵抗和葡萄糖敏感机制失调^[3-5]。

Horikawa 等^[6]首次在一个 MODY 家系中发现 HNF1B 突变,并将其命名为 MODY5,其突变位点与本例患者相同。该突变可产生一个含有 176 个氨基酸的缺乏转录活性的截断蛋白,导致 HNF1B 功能缺失。Montoli 等^[7]报道具有同样突变位点的家系,其成员多存在糖尿病、肝功能不全、肾功能不全、肾囊肿。

本例患者有腹股沟疝史,十二指肠溃疡 10 余年,溃疡治疗效果欠佳,¹⁴C 呼气试验检查结果为阴性,无非甾体类抗炎药物使用史,无酗酒、应激等病史,考虑 HNF1B 突变导致胃肠道损害。HNF1B 在肠道分化中发挥作用,其突变可导致胃肠道发育不良。Goumy 等^[8]报道 1 例 HNF1B 基因缺失患者存在先天性膈疝和胃食管返流。Du 等^[9]报道 1 例 MODY5 合并十二指肠闭锁。在小鼠中,HNF1B 的表达对于内脏内胚层的分化及肠、肝和胆道的形态形成是必要的^[10]。在斑马鱼胚胎中,HNF1B 在前肠和后肠内胚层中表达。HNF1B 突变的斑马鱼胚胎在受精后 72h 出现多肠腔或无可辨肠腔^[11]。HNF1B 基因的失活直接或间接影响肠上皮细胞中细胞系的终末分化,并通过调节肠道关键因子的表达调控细胞功能^[12]。

在 HNF1B 缺失患者中,有 65% 可出现功能障碍^[13],轻者仅肝酶升高,组织学研究结果显示胆管萎缩、脂肪变性和门脉周围纤维化,严重时可导致新生儿或成人胆汁淤积性肝肿大。本例患者肝功能不全 3 年余,无酗酒、肝毒性药物使用史,各肝炎病毒标志物、自身免疫性肝病相关抗体、铜蓝蛋白阴性,无肥胖,排除相关因素后,考虑为 HNF1B 突变导致肝脏损害。

胰腺来源于原始肠管的前肠,从内胚层萌发。小鼠模型显示,在胚胎第 2 周,HNF1B 在胰腺芽、前肠-中肠区和肝脏中均有高表达^[3]。HNF1B 是转录因子网络的关键成员,该网络将胰腺多能细胞分化为内分泌腺体、导管和腺泡细胞^[14]。HNF1B 突变常导致肾畸形、多囊肿、孤立肾、肾功能不全。HNF1B 在集合管、肾盂和输尿管的生长及后肾间充质的分化中起重要作用,是肾单位和集合系统发育的关键因素。本例患者存在高尿酸血症,这是由于 HNF1B 对尿酸调节蛋白基因转录的调控,该基因参与尿酸盐的转运^[15]。部分患者可出现早期痛风发作。

本例患者为 HNF1B 突变导致的胰腺、肾脏、肝脏、胃肠道多脏器损害,实属罕见。患者与父亲携带相同的突变基因,但发病年龄、肾畸形特点与父亲不同。HNF1B 相关疾病的表型-基因型无相关性,在家族中,相同遗传突变的临床表现甚至会有显著差异^[16]。这可能与微环境修饰因子、HNF1B 基因表达的随机变异、其他协同基因的影响均有关^[3]。

考虑患者体型偏瘦,存在胃肠道不适,剑突下有压痛,ALT 超过正常值 3 倍,且为独肾,eGFR < 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹,

故治疗上停用二甲双胍,患者存在尿蛋白,降糖方案优选有肾脏保护作用的药物卡格列净。复查尿酮体、WBC 计数均正常,说明卡格列净的使用是安全的。

HNF1B 突变导致胰腺发育异常,大部分 MODY5 患者胰岛功能差^[17],甚至被误诊为 1 型糖尿病^[18]。故推荐使用胰岛素治疗 MODY5^[19]。本例患者胰岛储备功能尚可,不同意使用胰岛素,临床医生需兼顾患者意愿、肝功能、肾功能、胃肠道不良反应,个体化使用降糖药物。患者 eGFR < 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹,肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级,存在胃肠道不适,综合考虑,停用二甲双胍,选择卡格列净、西格列汀、瑞格列奈治疗,取得较好的降糖疗效。

本例患者先后因消化道出血在消化内科就诊、腹股沟疝在胃肠外科就诊、肾功能不全在肾内科就诊,后因血糖高至内分泌科就诊明确诊断并优化治疗方案,充分说明 MODY5 可表现为多系统疾病,值得各科医生重视学习。

参 考 文 献

- [1] Yahaya TO, Ufuoma SB. Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends [J]. *Oman Med J*, 2020, 35(3): e126.
- [2] Nagano C, Morisada N, Nozu K, et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(9): 1119-1129.
- [3] El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1β in disease and development [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18 Suppl 1: 23-32.
- [4] 钟胜利, 束燕雯, 顾天伟, 等. KCNJ11 合并 PAX4 基因突变致青少年起病的成人型糖尿病家系一例 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(4): 250-252.
- [5] 苏莹, 陈茜, 袁刚, 等. 单基因糖尿病 MODY3 家系一例 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(10): 709-710.
- [6] Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4): 384-385.
- [7] Montoli A, Colussi G, Massa O, et al. Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 397-402.
- [8] Goumy C, Laffargue F, Eymard-Pierre E, et al. Congenital diaphragmatic hernia may be associated with 17q12 microdeletion syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(1): 250-253.
- [9] Du T, Zeng N, Wen X, et al. A rare combination of MODY5 and duodenal atresia in a patient: a case report [J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 24.
- [10] Cofnimer C, Gresh L, Fiette L, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta [J]. *Development*, 2002, 129(8): 1829-1838.
- [11] Bagnat M, Cheung ID, Mostov KE, et al. Genetic control of single lumen formation in the zebrafish gut [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(8): 954-960.
- [12] D' Angelo A, Bluteau O, Garcia-Gonzalez MA, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha and beta control terminal differentiation and cell fate commitment in the gut epithelium [J]. *Development*, 2010, 137(9): 1573-1582.
- [13] Roehlen N, Hilger H, Stock F, et al. 17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3601-3610.
- [14] Solar M, Cardalda C, Houbracken I, et al. Pancreatic exocrine duct cells give rise to insulin-producing beta cells during embryogenesis but not after birth [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(6): 849-860.
- [15] Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1β in kidney (patho)physiology [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(8): 1325-1335.
- [16] 王亚超, 郭振奎, 刘延杰, 等. 青少年起病的成人型糖尿病一家系报告 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(6): 534-535.
- [17] Roehlen N, Hilger H, Stock F, et al. 17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3601-3610.
- [18] 宋璐璐, 帅瑛, 孔晓牧, 等. 肝细胞核因子 1β 基因突变 S148L 导致中国青少年的成年起病型糖尿病 5 型表型分析并文献复习 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3): 208-212.
- [19] 安仕发, 刘国良. MODY5 的研究、认识现状及处理 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2017, 13(1): 13-14.

(收稿日期: 2022-05-01)

(本文编辑: 高婷)