

## · 病例报告 ·

## MODY3 合并 Klinefelter 综合征 1 例报告

周小曼 许文琼

南昌大学第一附属医院内分泌科, 江西省内分泌代谢病临床医学研究中心, 国家代谢性疾病临床医学研究中心江西分中心, 南昌 330006

通信作者: 许文琼, Email: wen\_qiong\_xu@sina.com

**A case of MODY3 complicated with Klinefelter syndrome** Zhou Xiaoman, Xu Wenqiong. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Clinical Research Center for Endocrine and Metabolic Disease, Jiangxi Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Disease, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Xu Wenqiong, Email: wen\_qiong\_xu@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211215-12037

青少年起病的成人型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young, MODY) 是一组由单基因突变所致的糖尿病。目前 MODY 分为 14 种类型, 以 MODY3 发病率最高, 占总 MODY 患者的 50%<sup>[1]</sup>。Klinefelter 综合征 (KS), 是男性不育中最常见的染色体异常疾病, 男性新生儿患病率为 1/660~1/600<sup>[2]</sup>。KS 临床表现轻重不一, 大多数患者出生前未被诊断出来, 仅 10% 的 KS 男性在产前被诊断出来, 26% 在儿童期或成年后因性腺功能减退、男性乳腺发育而被诊断, 其余 64% 未被诊断。国内尚未发现 MODY 合并 KS 的报道, 本病例为首次报道。本文报道 1 例 MODY3 合并 KS 并分析其诊疗经过, 以提高对 MODY 伴 KS 这一少见病种的认识和诊疗水平。

### 1 病例资料和诊治过程

患者男, 16 岁, 因“发现血糖升高 5 年”于 2021 年 1 月入院, 2016 年因消瘦在当地医院发现血糖高, 诊断为 1 型糖尿病 (T1DM), 一直予以胰岛素控制血糖, 但血糖控制差, 入院前降糖方案为德谷胰岛素 20 U 联合门冬胰岛素三餐前 17 U。否认糖尿病酮症或酸中毒史。家系调查: 患者足月顺产, 父母均无糖尿病病史, 否认近亲结婚。入院查体: 血压 110/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 身高 179 cm, 体重 55 kg, 体重指数 (BMI) 17.2 kg/m<sup>2</sup>, 心、肺、腹查体未见异常, 周身未见皮疹及色素沉着。辅助检查: 糖代谢相关指标及胰岛功能见表 1、表 2; 尿常规: 尿糖 2+; 住院期间动态血糖监测结果见表 3; 抗

胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体及抗锌转运体 8 抗体阴性; 肝肾功能、皮质醇、肿瘤标志物、心脏彩超、腹部彩超、胸部 CT、眼底照相未见明显异常。入院后予以胰岛素泵控制血糖, 治疗第 1 天基础量 24 U, 门冬胰岛素三餐前 10 U, 后根据血糖调整胰岛素基础量 29 U, 门冬胰岛素三餐前 14 U, 加用阿卡波糖每次 50 mg, 每日 3 次, 但血糖仍控制不佳。综合患者体型消瘦, 胰岛功能尚存, 酮体阴性, T1DM 相关自身免疫抗体均为阴性, 且大剂量胰岛素治疗下血糖仍控制不佳等表现, 考虑患者存在 MODY 可能, 遂取患者及母亲外周血行基因检测 (患者父母离异随母生活, 父亲无法取得联系), 同时加用格列美脲早上 4 mg, 晚上 2 mg, 调整胰岛素基础量 12 U, 门冬胰岛素三餐前 6 U, 继续阿卡波糖 50 mg/次, 每日 3 次, 后血糖逐渐下降, 空腹血糖 7~8 mmol/L, 数天后停胰岛素。出院时降糖方案为格列美脲早上 4 mg, 晚上 2 mg; 阿卡波糖每次 50 mg, 每日 3 次。1 个月后患者基因检测报告结果显示 (图 1), 患者携带位于 10 号外显子的肝细胞核因子 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ) 基因的杂合突变 c.1854C>G (p.I618M), 为可疑变异, 母亲未见突变, 该突变位点导致位于 618 位的异亮氨酸突变为蛋氨酸, 文献数据库已有该位点的相关性报道<sup>[3]</sup>, 变异标签为致病突变。ClinVar 数据库对该位点的致病性分析为 MODY3, 虽根据美国遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南提示该变异初步判定为临床意义未明, 但综合分析该患者临床表现、检查结果及诊疗过程, 诊

断患者为 MODY3。

2021 年 7 月,患者再次入院,诉出院后血糖控制不佳,空腹血糖 15~20 mmol/L,降糖方案仍为格列美脲与阿卡波糖。入院查体:血压 113/69 mmHg,上部量 75 cm,下部量 104 cm,智力正常,身材瘦长,无胡须、腋毛,乳房未见异常发育,阴毛稀疏,阴茎短小,双侧睾丸容积约 3 ml,勃起功能障碍,外生殖器 Tanner 分期见表 2。辅助检查:糖代谢相关指标及胰岛功能见表 1、表 2。分析患者有性腺发育迟缓可能,行性激素检查,结果见表 2。精液分析中无精子。睾丸彩超:右睾丸大小:1.1 cm×1.3 cm×0.9 cm;容积 1.29 ml。左睾丸大小:1.6 cm×1.5 cm×0.8 cm;容积 1.20 ml。双侧睾丸、附睾未见明显异常。右手手腕 X 线片示骨龄为 18 岁,骨密度正常。染色体核型结果为 47,XXY(图 2)。住院期间动态血糖监测结果见表 4。根据患者染色体核型及临床表现诊断为 KS,予以十一酸睾酮 40 mg/次,每日 3 次,补充雄激素治疗。降糖措施在格列美脲、阿卡波糖基础上加用胰岛素:门冬胰岛素三餐前 10 U 联合德谷胰岛素 18 U,后经多次调整血糖逐渐下降,出院时治疗方案格列美脲每次 4 mg,每日 1 次;门冬胰岛素:0 U-17 U-17 U,德谷胰岛素 26 U;十一酸睾酮 40 mg/次,每日 3 次。出院诊断为 MODY3 合并 KS。

患者第二次出院后 1 年的随访检查结果及 Tanner 分期见表 1、表 2,因单亲家庭,年龄小,学校寄宿,监护人欠缺监管等原因,加上 KS 患者注意力、执行力及自我约束能力较常人明显下降,导致治疗依从性差,随意饮食,也未能坚持规律药物治疗,

空腹血糖达 15~17 mmol/L,但均未出现酮症。随访时对患者再次强调饮食控制的重要性,将胰岛素剂量调整为门冬胰岛素:13 U-17 U-17 U,德谷胰岛素 15 U,继续联用格列美脲每次 4 mg,每日 1 次;十一酸睾酮 40 mg/次,每日 3 次。

## 2 讨论

KS 即先天性睾丸发育不全,需要行染色体核型分析确诊。大多数患者核型为 47,XXY,占全部病例的 80%<sup>[4]</sup>。研究发现,KS 中代谢综合征发病率约为 30.8%,糖尿病发病率约为 20.5%,明显高于正常人<sup>[5]</sup>,二者之间的关联及发病机制尚不明确,目前认为可能的因素有:睾酮低下<sup>[6]</sup>、高血清促卵泡刺激素(FSH)及高雌激素/睾酮(E/T)值<sup>[7]</sup>、胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>、X 染色体复制引起的基因效应<sup>[9]</sup>。KS 治疗方法主要为雄激素替代治疗,维持正常的睾酮水平可改善患者的肌肉量、嗓音、毛发;提高患者的性欲;改善患者的情绪和行为。但不会对睾丸容积、生育能力产生任何积极影响。

本例患者,以 T1DM 为诊断予以胰岛素治疗 5 年,血糖一直控制差,入院后考虑患者长期大剂量胰岛素治疗血糖仍高但无酮症倾向,胰岛功能尚存,且

表 1 患者住院及随访时的胰岛功能结果

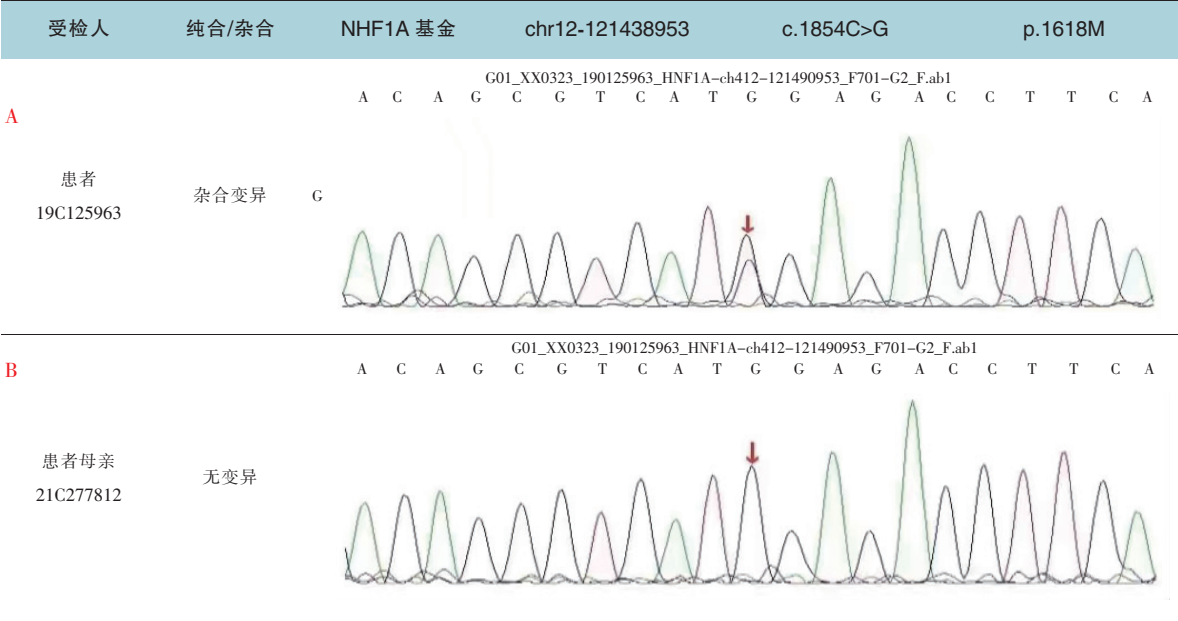
时间	指标	空腹	1 h	2 h
第一次住院 2021.01.15	血糖(mmol/L)	17.98	13.68	11.94
	胰岛素(μU/ml)	35.99	26.15	21.69
	C 肽(ng/ml)	1.52	1.91	2.15
第二次住院 2021.07.14	血糖(mmol/L)	19.69	15.50	22.53
	胰岛素(μU/ml)	7.14	9.97	12.50
	C 肽(ng/ml)	1.00	2.53	2.29
随访 2022.06.25	血糖(mmol/L)	11.19	10.19	7.38
	胰岛素(μU/ml)	12.90	45.40	26.40
	C 肽(ng/ml)	1.20	1.69	1.67

表 2 患者住院及随访时的相关代谢指标及 Tanner 分期

时间	HbA1c	LH(mU/ml)	FSH(mU/ml)	E2(pg/ml)	PRL(ng/ml)	睾酮(ng/dl)	血脂分析 (mmol/L)	Tanner 分期
第一次住院 2021.01.15	17.4%	2.59	5.65	1.15	3.62		TG 2.59 TC 5.65 HDL-C 1.15 LDL-C 3.62	
第二次住院 2021.07.14	15.4%	31.00	44.70	29.30	17.30	216.00	TG 2.67 TC 5.54 HDL-C 1.14 LDL-C 3.65	I 期
随访 2022.06.25	14.8%	44.90	35.80	29.70	21.60	177.00	TG 1.49 TC 4.67 HDL-C 1.28 LDL-C 2.94	I 期

注:HbA1c:糖化血红蛋白,参考范围 4.5%~6.3%;TG:甘油三酯,参考范围 0~1.7 mmol/L;TC:总胆固醇,参考范围 0~5.7 mmol/L;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇,参考范围 1.16~1.42 mmol/L;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇,参考范围 0~3.62 mmol/L;LH:血清促黄体生成素,参考范围≤8.6 mU/ml;FSH:血清促卵泡刺激素,参考范围≤12.4 mU/ml;E2:雌二醇,参考范围 25.8~60.7 pg/ml;PRL:血清泌乳素,参考范围 0.050~0.149 ng/ml;睾酮参考范围 241~827 ng/dl

测序峰图展示:



注:A 为患者,B 为患者母亲;A 箭头所指为突变位点,位于 *HNF1α* 基因的第 10 个外显子

图 1 Sanger 法测序基因结果

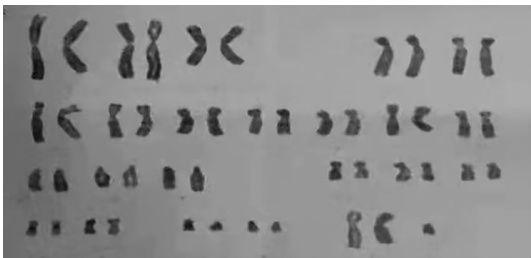


图 2 患者外周血染色体核型 47,XXY

表 3 动态血糖监测图谱(第一次住院)

时间	葡萄糖平均值 (mmol/L)	目标范围内 的时间	低于目标 范围的时间	高于目标 范围的时间
2021.01.15 (入院当天)	13.4	4%	0%	96%
2021.01.15— 2021.01.29	11.6	36%	0%	64%
2021.01.29 (出院当天)	7.5	95%	0%	5%

注:血糖目标范围:3.9~10.0 mmol/L

表 4 动态血糖监测图谱(第二次住院)

时间	葡萄糖平均值 (mmol/L)	目标范围内 的时间	低于目标 范围的时间	高于目标 范围的时间
2021.07.16 (入院当天)	21.5	0%	0%	100%
2021.07.16— 2021.07.30	12.3	32%	0%	68%
2021.07.30 (出院当天)	9.8	66%	0%	34%

注:目标范围:血糖 3.9~10.0 mmol/L

T1DM 相关抗体均为阴性,排除 T1DM;患者起病年龄小,无肥胖、黑棘皮,无胰岛素抵抗及脂代谢紊乱,

也不支持 2 型糖尿病。行基因检测后发现其携带 *HNF1α* 基因杂合突变,为可疑变异位点,结合患者对磺脲类药物敏感,考虑 MODY3 的诊断。患者半年后因血糖控制差第二次入院,此次入院时注意到患者存在性发育迟缓的表现,结合染色体分型确诊为 KS,予以十一酸睾酮补充雄激素治疗,自此诊断该患者为 MODY3 合并 KS。关于患者半年后血糖又控制不佳的原因考虑可能因为 MODY3 早期对磺脲类药物敏感,在早发患者的降糖治疗中优于胰岛素,但该患者病程超 5 年,可能胰岛功能逐步下降,因此仍需加用胰岛素治疗。在第二次住院期间启用胰岛素治疗后也曾尝试减少甚至停用格列美脲,但发现相比较单用胰岛素,胰岛素联合格列美脲方案更有利于血糖控制。

KS 患者中糖尿病的发病率显著高于正常人群,但 KS 合并 MODY3,目前国内文献中尚未发现此类病例报道,二者之间的关联及发病机制尚不明确,KS 典型核型为 47,XXY 或 46,XX/47,XXY 嵌合体,47,XXY 核型的发生机制中最常见的是父或母配子在第一或第二次减数分裂时不分离,当携带 Y 染色体的精子同 46XX 卵子结合,或携带 46XY 精子同卵子结合时,均可导致 47,XXY。前者 X 染色体来自母亲异常卵子,后者来自父亲异常精子。因此笔者猜测患者出现 47,XXY 核型可能与携带来自父亲或母亲的 *HNF1α* 杂合突变基因有关,导致配子



在减数分裂时染色体不分离或早期胚胎细胞有丝分裂中的性染色体不分离而形成 47,XXY 的受精卵,因患者母亲基因检测未见突变,推测患者 *HNF1α* 基因杂合突变可能遗传自其父亲,但是由于无法联系患者父亲,遗憾没有做更完善的家系判断。

查阅近年国内发表的数篇 KS 合并糖尿病的报道,发现患者被诊断为 KS 时平均年龄 38.7 岁,最小 18 岁<sup>[10]</sup>,有 2/3 患者在诊断 KS 前至少 1 年已被诊断为糖尿病<sup>[11]</sup>。糖化血红蛋白水平较高,平均 12.5%,最低 8.0%,最高 15.6%<sup>[12]</sup>,近一半患者进行了糖尿病相关抗体检测,结果为阴性<sup>[11]</sup>,但都未进行基因检测。本例患者 16 岁,是目前国内 KS 合并糖尿病病例报道中年龄最小及糖化血红蛋白最高者,笔者猜测在目前国内已报道的 KS 合并糖尿病的病例中,对于起病年龄小于 25 岁且糖尿病相关抗体阴性的患者,没有进行基因检测其实是有可能漏诊 MODY 的。建议当 KS 患者伴高血糖且有以下表现时需考虑 MODY:(1)起病早,一般于 25 岁前发病(儿童或青少年阶段)。(2)大剂量注射胰岛素后血糖仍控制不佳。(3)非酮症酸中毒起病、无肥胖、无明显胰岛素抵抗的表现。当然对该例 KS 患者诊断 MODY 时,在排除了 T1DM、2 型糖尿病后,仍需与继发于 KS 的糖尿病进行鉴别。研究发现 KS 继发糖尿病的临床特征有<sup>[9]</sup>:(1)糖尿病的发病年龄较小(中位发病年龄 30 岁)。(2)可伴有急性胰腺炎、高甘油三酯血症、脂肪肝、胰岛素抵抗等代谢紊乱危险因素。(3)即使用胰岛素治疗,血糖也不易控制。(4)诊断糖尿病时患者的 BMI 值不高,但随着治疗时间延长,部分患者可出现体重和 BMI 明显增加。因此分析该患者鉴别 MODY 和 KS 继发糖尿病的主要依据在于:(1)磺脲类药物敏感。(2)起病年龄小。(3)体型消瘦,无合并症。综合本例患者临床特点、基因检测及诊治经过,笔者认为该患者的 KS 对血糖有可能存在一定的影响,但仅用 KS 继发糖尿病不足以解释该患者的血糖升高,应诊断为 MODY 合并 KS。

MODY 经常被误诊为其他类型糖尿病,本例患者就以 T1DM 被诊治长达 5 年无疗效,提示临床医师需在诊治过程中仔细分析患者的临床特征及家系成员的发病情况,必要时完善基因检测。KS 伴发糖尿病的概率比正常人高,因 KS 早期缺乏特异性表现,诊断上存在诊断不足及诊断延迟使患者初次

就诊时漏诊。本例患者以糖尿病就诊,因患者正处于青春期,外观及面容无明显特征性异常,因此忽视了对其性腺方面的检查而在第一次入院时漏诊 KS。因此对年轻发病的糖尿病患者,除了考虑特殊类型糖尿病的可能,还要警惕有无合并遗传性疾病,需进行仔细的体格检查,必要时行染色体核型检查,提高 KS 的诊断率,避免误诊漏诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12): 2504-2508. DOI: 10.1007/s00125-010-1799-4.
- [2] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 克莱恩费尔特综合征诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(2): 94-99. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20201019-00689.
- [3] Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young [J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(9): 854-869. DOI: 10.1002/humu.20357.
- [4] 谷现恩, 肖飞. Klinefelter 综合征 1 例报告及文献复习 [J]. *中国医刊*, 2017, 52(6): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.06.026.
- [5] 茅江峰, 伍学焱, 聂敏, 等. 39 例 Klinefelter 综合征患者的糖尿病发生率和临床特点 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2011, 9(09): 660-663. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2011.09.007.
- [6] Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(1): 55-60. DOI: 10.2337/diacare.25.1.55.
- [7] 彭璐, 陈光, 窦京涛, 等. Klinefelter 综合征患者糖代谢分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(3): 195-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.03.011.
- [8] Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7): 1591-1598. DOI: 10.2337/dc06-0145.
- [9] Mao JF, Xu HL, Wu XY, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1331-1335. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1122.
- [10] 缪宇字, 尚伟锋, 张本平, 等. 以糖尿病就诊的 Klinefelter 综合征一例 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(4): 285-286. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.04.028.
- [11] 杜婧, 郭月琴, 魏枫, 等. Klinefelter 综合征合并 2 型糖尿病一例 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(4): 363-364. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.04.016.
- [12] 冯毅, 刘宝英. Klinefelter 综合征伴糖尿病 4 例及相关文献复习 [J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(9): 1459-1461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.09.031.

(收稿日期: 2021-12-15)