

· 病例报告 ·

PDX1 基因突变所致 MODY4 的 1 例病例报告及文献复习

范馨月 张萍 张霞

大连医科大学附属第二医院内分泌科 116000

通信作者:张萍, Email: zping717@medmail.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191223-12068

MODY4 with the mutation of PDX1: a case report and literatures review Fan Xinyue, Zhang Ping, Zhang Xia. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, China

Corresponding author: Zhang Ping, Email: zping717@medmail.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191223-12068

以往认为青少年发病的成人型糖尿病(MODY)作为一组单基因遗传性疾病在所有糖尿病人群中的患病率较低,故将其作为特殊类型糖尿病中的一种,但随着医学及分子生物学的发展,MODY的发病率及检出率也在逐年升高,目前发现至少有13个基因突变所致的不同类型的MODY,而MODY4是MODY中相对比较少见的一种,本文介绍了1例因高血糖及长期尿床就诊的MODY4患儿的起病及诊疗过程,对临床工作起到了一定的借鉴作用。

1 病例资料

患儿男,12岁,2019-09-24因“口渴、多饮、多尿1个月,发现血糖升高2d”为主诉入大连医科大学附属第二医院。患儿1个月前无明显诱因出现口渴、多饮、多尿症状,伴夜尿增多,夜尿约2~3次,无明显体重减轻,未在意。家属诉患儿既往存在长期尿床病史,1周前患儿出现频繁尿床,每日夜间约尿床1次,就诊于当地医院儿科,予以口服中药及中药肚脐贴(具体成分及剂量不详)治疗后,尿床症状无明显缓解,2d前就诊于外院,测随机静脉血糖34.0 mmol/L,尿酮体阴性,于当地医院应用静脉胰岛素输注降糖治疗,2d后为寻求系统诊治入大连医科大学附属第二医院内分泌科。既往否认其他疾病病史,母乳喂养,母亲体健,父亲血脂、血压略高于正常(具体不详)。入院查体:体温36.2℃,心率74次/min,呼吸20次/min,血压96/59 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),身高158 cm,体重39 kg,体重指数15.6 kg/m²,心肺腹查体未见异常,周身未见皮疹及色素沉着。辅助检查:糖化血红蛋白(2019-09-25)14.4%,为排除检验误差,复查糖化血红蛋白(2019-09-29)14.2%。尿常规(2019-09-24):Glu2+,尿胆原-,

尿酮体-,尿蛋白-,尿比重1.041,尿pH值6.00。复查尿常规(2019-09-25):Glu4+,尿胆原+/-,尿酮体+/-,尿蛋白+/-,尿比重1.036,尿pH值5.00,生长激素2.91 μg/L。入院查随机胰岛功能:血糖(随机)11.24 mmol/L↑,胰岛素(随机)1.85 mU/L↓,C肽(随机)0.41 μg/L↓。住院过程中该患儿完善了3次正常餐胰岛功能检测,见表1。

表1 患儿3次正常餐胰岛功能结果

时间	指标	空腹	1 h	2 h
2019-09-25	血糖(mmol/L)	9.07	18.65	22.24
	胰岛素(mU/L)	11.29	30.33	20.94
	C肽(μg/L)	0.29	0.45	0.52
2019-09-27	血糖(mmol/L)	7.92	10.57	7.56
	胰岛素(mU/L)	6.49	63.08	31.53
	C肽(μg/L)	0.30	0.46	0.55
2019-09-29	血糖(mmol/L)	8.16	13.45	16.99
	胰岛素(mU/L)	7.32	55.18	28.83

胰岛素相关抗体检测(两次复查)(抗人胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体65)、胰腺功能(血淀粉酶89.54 IU/L,血脂肪酶13.9 U/L)、尿微量白蛋白未见异常,性激素6项:卵泡刺激素4.44 mIU/L、黄体生成素5.64 mIU/mol、睾酮4.6 ng/ml、雌二醇27.37 ng/L、孕酮0.36 ng/ml、催乳素180.04 μIU/L,电解质:血磷1.93 mmol/L↑、血镁0.72 mmol/L↓,血常规、肝功能、肾功能、血脂、FT₃、FT₄、促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白、甲状旁腺激素、降钙素、胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3、心肌标志物、脑利钠肽、血沉、同型半胱氨酸、抗中性粒细胞胞浆抗体、免疫球蛋白、补体、抗核抗体谱、维生素B12、病毒标志物、肿瘤标志物均未见异常。双手X线提示:双侧腕部可见8个

骨骺, 双侧尺、桡骨远端及掌、指骨骨骺未闭合; 符合 12 岁男孩生长发育情况。患儿既往存在长期尿床病史, 为明确是否与颅内占位有关, 入院后完善颅脑 MRI 提示: 矢状位面示垂体高约 3 mm, 未见局限性信号增强。诊断提示: 垂体略小, 余颅脑 MRI 平扫未见明显异常。心电图, 腹部、甲状腺、泌尿系、颈部、足背动脉、双下肢血管及心脏彩超未见异常。

入院后完善口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 检查后即予以胰岛素泵控制血糖, 治疗第 1 天胰岛素泵基础量 6.2 U, 餐时量 2 U-2 U-2 U, 餐前泵入, 治疗第 2 天胰岛素泵基础量 6.7 U, 餐时量 4 U-3 U-3 U, 餐前泵入, 治疗第 4 天调整胰岛素泵基础量至 7.2 U, 餐时量 4.5 U-4.5 U-4.5 U, 餐前泵入, 治疗 6 d 后血糖达标出院, 出院时空腹血糖 7.5 mmol/L, 早餐后及午餐后 2 h 血糖分别为 16.1 mmol/L、13.9 mmol/L。出院 8 周随访, 患儿胰岛素泵基础量 7.2 U, 餐前大剂量 5 U-4 U-4 U, 空腹血糖 5.4 mmol/L, 餐后 2 h 血糖波动在 7.0 ~ 8.0 mmol/L。因患儿病史及相关实验室检查与 1 型糖尿病不符, 且存在长期尿床病史, 考虑是否存在特殊类型糖尿病可能, 在患儿本人及监护人知情同意的前提下, 采集患儿本人及其父母的血液样本送至上海韦翰斯生物医药科技有限公司进行全外显子基因检测, 行二代测序进行拷贝变异分析后发现患儿突变位于染色体 13q12.2 区域, 其变异类型为缺失 (一个拷贝), 该缺失区段包含 1 个已知遗传病致病基因 PDX-1, 基因组位置: chr13: 28494257-28498838 (表 2), 受检者父母均未检测到此缺失变异, 临床诊断: MODY4 型糖尿病, 目前继续胰岛素泵治疗过程中。

患儿自幼长期每日尿床, 8 周院外随访, 患儿血糖控制满意, 体重增加 3 kg, 应用胰岛素泵治疗至院外随访 8 周再无尿床发生。

表 2 患儿全外显子基因拷贝数变异 (CNV) 分析检测结果

染色体 区带	基因组位置 (hg19)	变异 类型	片段长度 (kb)	OMIM 基因
13q12.2	Chr13:28494275 - 28498838	缺失 (一个 拷贝)	4.56	PDX1

本例受检者缺失区段 13q12.2 包含 PDX1 致病基因的两个外显子, PDX1 基因突变所致的疾病与该患儿的临床症状基本吻合, 考虑目前关于 PDX1 基因突变的文献报道较少, 该缺失变异的致病性不明确, 基因检测机构将其定义为临床意义未明变异, 但在有关小鼠的实验中提示 PDX1 基因的杂合缺失会导致小鼠出现高血糖症状, 所以该患儿这一基因突变提示人类存在 PDX1 杂合变异缺失同样会出现高血

糖症状。

2 讨论

MODY 是一组具有高度遗传特性的特殊类型单基因糖尿病, 其临床表现具有以下特征^[1]: 具有常染色体显性遗传的特征, 累计 3 代或以上; 家系中至少有 2 个患者在 25 岁以前发病; 高外显率超过 90%; 病情进展缓慢, 青少年期无症状或仅表现为糖耐量受损; 一般无糖尿病酮症酸中毒, 发病 2 年内不需要胰岛素治疗。目前已知至少 13 种 MODY 的亚型, 占有糖尿病患者 1% ~ 2%, 其发病机制是由于多种重要的基因 (GCK、HNF1A、HNF1B、PDX1 等) 突变所致^[2]。MODY4 是 MODY 多种亚型中的一种, 在各亚型中比较少见, 其主要是由于 PDX-1 基因突变所致。PDX-1 又被称为胰岛素启动子因子-1 (IPF-1)^[3]。PDX1 基因位于人染色体 13q12.1, 其作用主要是用于编码一个含有 283 个氨基酸的蛋白质^[4]。当患者的 PDX-1 基因出现纯合子突变时, 表现为胰岛细胞发育不全, 而这一基因的杂合子突变则会导致 MODY 的发生^[4]。在动物实验中, 研究者发现 PDX-1 基因敲除纯合子小鼠的胰腺会形成一种芽体结构, 但并不能发育为一个完整的胰腺, 也就是会出现先天性胰腺发育不全^[5]。而 PDX1 基因敲除杂合子小鼠有完整的胰腺, 但存在持续的胰岛 β 细胞凋亡, 继而在成年后逐渐进展为糖尿病^[6]。在小鼠的成熟胰岛 β 细胞中, PDX-1 基因的表达缺失及数量减少可导致糖耐量异常, 说明 PDX-1 基因的主要作用是维持胰岛 β 细胞功能^[7]。临床上 PDX-1 基因突变患者的临床表现多种多样, 可以总结为以下几点: 符合 MODY 的基本临床特征; 可出现肥胖及肥胖相关的高胰岛素血症^[3], 但患者群中也存在非肥胖患者; MODY4 的起病年龄与 MODY 其他亚型相比较晚^[8]; 对治疗的反应也各有不同, 部分患者单纯控制饮食即可维持血糖达标, 而部分患者须口服降糖药物或应用胰岛素治疗^[8]。笔者猜测患者临床表现的多样性可能与混合杂合基因突变的细胞数量以及基因表达量有关, 目前国内外无 MODY4 患者胰腺活检结果, 且受限于 MODY4 患者数量, 针对 MODY4 的研究大部分停留在动物实验上。

2019 年报道了中国第 1 个 MODY4 的家系, 其先证者是 1 名曾被误诊为 1 型糖尿病的 14 岁男童^[9]。由此可见, 国内很多 MODY 患者存在误诊情况。英国报道的 MODY 病例中, 约 36% 的患者曾诊断为 1 型糖尿病, 而 51% 曾诊断为 2 型糖尿病^[10]。幸运的

(下转第 360 页)

- al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency; in early infancy and (pre) puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8):3525-3530. DOI: 10.1210/jc.2002-030011.
- [9] 王会贞, 卫海燕, 沈凌花, 等. 携带 I2G 突变的 21 羟化酶缺乏症患儿基因突变谱与临床表型的关系[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(4):256-260. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2018.04.005.
- [10] Brønstad I, Breivik L, Methlie P, et al. Functional studies of novel CYP21A2 mutations detected in Norwegian patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(2):67-74. DOI:10.1530/EC-14-0032.
- [11] Krone N, Braun A, Roscher AA, et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3):1059-1065. DOI:10.1210/jcem.85.3.6441.
- [12] Rabbani B, Mahdih N, Ashtiani MT, et al. Mutation analysis of the CYP21A2 gene in the Iranian population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(2):82-90. DOI:10.1089/gtmb.2011.0099.
- [13] Concolino P. Issues with the detection of large genomic rearrangements in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency[J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(5):563-567. DOI:10.1007/s40291-019-00415-z.
- [14] 张令晖, 邓爱群, 严兆丹, 等. 经典型类固醇 21-羟化酶缺乏症 86 例临床诊治分析[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(7):472-474. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2016.07.014.

(收稿日期:2019-10-18)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 356 页)

是,本例患儿在初诊时,由于其临床表现不符合经典的 1 型糖尿病及 2 型糖尿病,及时予以进行基因检测,继而发现其真正的病因,由于该患儿为杂合子突变,完善胰腺外分泌功能未见异常,临床表现符合其基因突变类型。接下来,笔者计划对该患儿的大部分家庭成员进行基因检测,同时对患儿及其直系亲属进行 qPCR 检测。在针对患者父母的基因检测过程中,并未发现存在 PDX-1 的基因突变,目前考虑该患儿存在基因突变,即为 MODY4 的先证者,仔细询问其母亲妊娠过程及养育过程,否认不良妊娠结局,否认特殊药物、食物服用史,否认疾病、创伤史,该患儿目前基因突变原因不明,不能排除与化学污染及电离辐射有关,需进行进一步的询问及观察。该患儿目前为家系中的唯一患病者,临床上预示着如果单纯通过家族史来决定是否对患者进行基因检测,势必会造成一部分患者,尤其是患儿的误诊及漏诊,临床上如果发现低龄、低体重、胰岛素治疗敏感的糖尿病患儿,应完善基因检测,避免误诊。

参 考 文 献

- [1] 陈家伦. 上海:临床内分泌学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009.
- [2] Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al. Maturity onset diabetes of the young; seek and you will find[J]. *Neth J Med*, 2016, 74(5):193-200.
- [3] Weintrob N, Stern E, Klipper-Aurbach Y, et al. Childhood obesity complicating the differential diagnosis of maturity-onset diabetes of the young and type 2 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2008, 9(1):60-64. DOI:10.1111/j.1399-5448.2007.00259.x.
- [4] Wang X, Sterr M, Bartscher I, et al. Genome-wide analysis of PDX1 target genes in human pancreatic progenitors[J]. *Mol Metab*, 2018, 9:57-68. DOI:10.1016/j.molmet.2018.01.011.
- [5] Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, et al. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice[J]. *Nature*, 1994, 371(6498):606-609. DOI:10.1038/371606a0.
- [6] Brissova M, Shiota M, Nicholson Wendell E, et al. Reduction in pancreatic transcription factor PDX-1 impairs glucose-stimulated insulin secretion[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):11225-11232. DOI:10.1074/jbc.M111272200.
- [7] Holland AM, Hale MA, Kagami H, et al. Experimental control of pancreatic development and maintenance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(19):12236-12241. DOI:10.1073/pnas.192255099.
- [8] Caetano LA, Santana LS, Costa-Riquetto AD, et al. PDX1-MODY and dorsal pancreatic agenesis: new phenotype of a rare disease[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(2):382-386. DOI:10.1111/cge.13044.
- [9] 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 (Lausanne)*, 2019, 10:406. DOI:10.3389/fendo.2019.00406.
- [10] Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10):4055-4062. DOI:10.1210/jc.2013-1279.

(收稿日期:2019-12-23)

(本文编辑:刘欣)