

## · 病例报告 ·

## *HNF4α* c.98del 杂合突变导致青少年起病的成人型糖尿病病例报道暨文献复习

柴晓峰 刘懿莹 马池发 许岭翎

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 100730

通信作者: 许岭翎, Email: llxuwsh@163.com

**One case of maturity-onset diabetes of the young caused by heterozygous mutation of *HNF4α* c.98del and literature review**

Chai Xiaofeng, Liu Yixuan, Ma Chifa, Xu Lingling. The Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xu Lingling, Email: llxuwsh@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210715-07041

青少年起病的成人型糖尿病(MODY)是一种特殊类型的糖尿病,也是最常见的单基因突变糖尿病。迄今为止,已经报道了 14 种基因与 MODY 的发病有关。由于 MODY 患者的临床异质性明显,从而干扰患者的诊断,不易与 1 型或 2 型糖尿病相鉴别。笔者在此报道 1 例曾被误诊的 MODY 患者。

### 1 病例介绍

患者,女性,24 岁,因“多尿、多饮 5 年,视力下降半年”于 2020 年 12 月入院。患者 5 年前出现多尿、多饮,不伴乏力、恶心、呕吐、体重下降,未在意。最高体重 50 kg。1 年前不洁饮食后出现腹部绞痛,伴恶心、呕吐、腹泻,当地医院诊断为:糖尿病酮症酸中毒(具体不详),经补液、纠酮治疗后症状好转。考虑诊断为 1 型糖尿病,给予甘精胰岛素 14 U,每晚 1 次,门冬胰岛素早 3 U、午 3 U、晚 3 U 皮下注射、二甲双胍 0.5 g,每日 3 次,阿卡波糖 50 mg,每日 3 次降糖治疗。监测血糖波动大,停用门冬胰岛素,改为甘精胰岛素 14 U,每晚 1 次,阿格列汀 25 mg,每日 1 次,二甲双胍 0.5 g,每日 3 次治疗,监测空腹血糖 7~8 mmol/L,未测餐后血糖。半年前因视力下降于当地医院行眼底检查诊断“糖尿病视网膜病变”并行双眼激光光凝术及左眼玻璃体切除术,当时查尿白蛋白肌酐比(ACR)1.4 mg/mmol,空腹血糖 6.63 mmol/L, C 肽(0 h)1.37 μg/L;餐后 2 h 血糖 10.25 mmol/L, C 肽(2 h)2.14 μg/L,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)7.7%,抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、

抗胰岛细胞(ICA)抗体阴性。调整为胰岛素泵治疗:基础量 24.5 U,餐前量早 4 U、午 3 U、晚 3 U。动态血糖监测提示,平日空腹血糖 11~12 mmol/L,睡前血糖 5~6 mmol/L。时有低血糖。为进一步诊治收入院。患者自起病来饮食不规律,常饮含糖饮料。否认肢端麻木、疼痛。否认其他不适。睡眠好,大便正常,使用胰岛素泵后体重由 50 kg 增至 54 kg。既往体健、个人史无殊,出生时体重 3.5 kg。父亲 50 岁诊断为糖尿病。入院查体:身高 150 cm,体重 54 kg,体重指数(BMI)21.9 kg/m<sup>2</sup>。营养正常,脂肪分布均匀,未见特殊面容,黑棘皮征(-)。锁骨上脂肪垫、水牛背(-)。未见脂肪萎缩、硬结、脂肪堆积,腹软,无压痛。肝、脾肋下未触及。双下肢未及可凹性水肿。

诊治经过:入院后查 HbA1c: 5.7%;糖化白蛋白(GA)%: 14.1%;C 肽 0.60 μg/L, C 肽(2 h)3.49 μg/L;抗胰岛素自身(IAA)抗体阳性 50.36 U/ml, ICA 阴性(-), GAD 阴性(-), 抗酪氨酸磷酸酶(IA2)抗体 阴性(-);血脂异常,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)0.89 mmol/L,甘油三酯(TG)0.44 mmol/L,总胆固醇(TC)4.74 mmol/L,低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)3.16 mmol/L,生长激素、胰岛素样生长因子、血皮质醇、促肾上腺皮质激素,以及甲状腺功能及抗体均在正常范围内。并发病检查:尿 ACR 7 mg/g;8 h 尿白蛋白排泄率(UAE)10.3 μg/min;眼底检查:双动脉细,静脉略

迂曲,各象限陈旧密集激光斑,少量出血。

患者青年起病、在病程中有糖尿病酮症酸中毒出现,一直以来被诊断为 1 型糖尿病。虽然 IAA 检测阳性,但此时患者已经使用胰岛素治疗 1 年,对于 1 型糖尿病的诊断没有价值;更关键的是,患者起病 5 年后体内空腹 C 肽仍可达  $0.6 \mu\text{g/L}$ ,与 1 型糖尿病的表现不符;虽然只有两代糖尿病家族史,对于该患者,仍不能除外 MODY,故行基因检测。基因检测结果提示 *HNF4 $\alpha$*  c.98del 杂合突变(图 1)。符合 MODY1 诊断。根据该型的表现特点停用胰岛素,改为以格列美脲为主降糖治疗,改善生活方式,调整饮食结构,监测空腹血糖  $5 \sim 7 \text{ mmol/L}$ ,餐后 2 h 血糖  $6 \sim 9 \text{ mmol/L}$ ,未再出现低血糖。复查血脂明显改善 LDL-C  $2.78 \text{ mmol/L}$ , HDL-C  $1.13 \text{ mmol/L}$ , TG  $0.56 \text{ mmol/L}$ , TC  $5.14 \text{ mmol/L}$ 。

## 2 讨论

MODY 是最常见的单基因糖尿病,已报道 14 种不同的基因变异引起 MODY,最常见的 3 个致病基因为 *HNF4 $\alpha$*  (maturity onset diabetes of the young 1, MODY1)、*GCK* (maturity onset diabetes of the young 2, MODY2)、和 *HNF1 $\alpha$*  (maturity onset diabetes of the young 3, MODY3)。这 3 种类型占有单基因糖尿病患者的 80% ~ 90% 以上。其中 MODY3 是最常见的, MODY1 相对少见。

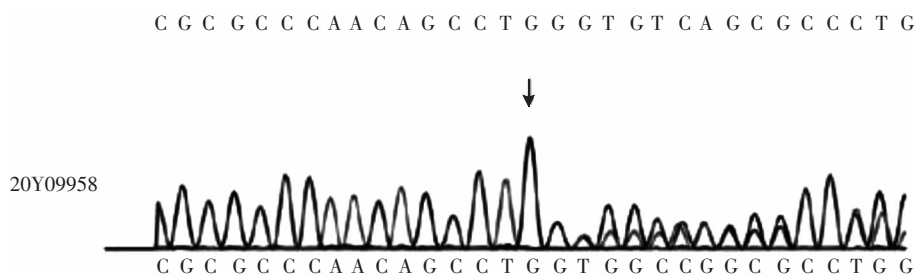
MODY 患者具有明显的遗传和临床表型异质性,公认其经典特征包括:(1)糖尿病发病年龄 < 25 岁。(2)有三代或以上糖尿病家族史,符合常染色体显性遗传规律。(3)无酮症倾向。(4)病理基础是胰岛  $\beta$  细胞分泌功能原发性缺陷<sup>[1]</sup>。但并不是所有的 MODY 患者均具有以上特征,总体来说, MODY 是一类临床异质性较强的疾病。

本患者经基因检测确定为 *HNF4 $\alpha$*  杂合突变,此突变位点在数据库 (hg38/GRCh38) (<https://hg->

[download.soe.ucsc.edu/downloads.html#human](https://download.soe.ucsc.edu/downloads.html#human)) 中尚未收录,但根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南<sup>[2]</sup>,该位点变异可引起基因开放阅读框发生改变,导致蛋白截断,功能改变,可判断为疑似致病,符合 MODY1 型。其临床表现、作用的转录路径均类似 MODY3,对磺脲类药物治疗同样比 2 型糖尿病敏感,尤其是在儿童和青少年患者中,使用磺脲类药物治疗可实现比胰岛素治疗更平稳的血糖控制<sup>[3,4]</sup>。本例患者使用胰岛素时血糖波动较大,但改为口服磺脲类药物治疗后血糖反而较为平稳,支持患者 MODY1 的诊断,根据基因检测结果调整治疗后血糖更为平稳。

MODY 患者相对临床表型异质性较强,青少年发病,体型不胖,容易误诊为 1 型糖尿病,已有的研究提示 C 肽的水平可对诊断有提示作用<sup>[5,6]</sup>。对于早发病的糖尿病患者,抗体阴性是诊断 MODY 的必要条件。有研究发现,25 岁之前发病、随机 C 肽  $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$  且所有糖尿病自身抗体 [GAD、IA-2、锌转运体 8 蛋白 (ZnT8) 和 IAA] 均为阴性的 97 例糖尿病患者中,进行 MODY1 ~ 5 基因检测,确定 22 例患者 *HNF4 $\alpha$* 、*GCK* 和 *HNF1 $\alpha$*  突变。其中 4 例为 *HNF4 $\alpha$*  突变。而这些患者在基因检测前大多数在临床上被误诊<sup>[5]</sup>。Majidi 等<sup>[6]</sup>以发病年龄小于 25 岁、可测量 C 肽 ( $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ ) 且所有 4 种糖尿病自身抗体均为阴性的糖尿病患者为研究对象,发现诊断后  $\geq 6$  个月获得的随机 C 肽水平  $\geq 0.05 \mu\text{g/L}$  对 MODY 的诊断敏感性为 83%,阴性预测值为 96%。虽然在调整年龄和糖尿病病程后, MODY 受试者的超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 水平显著降低,但 hsCRP 较 C 肽水平并无优势,提示随机 C 肽可能成为区分 MODY 与 1 型糖尿病患者的生物标志物。

本例患者 23 岁诊断为糖尿病,起病 1 年后入院时查空腹 C 肽  $0.60 \mu\text{g/L}$ , C 肽 (2 h)  $3.49 \mu\text{g/L}$ ,经



注:箭头所示为突变位点

图 1 患者基因检测报告

基因检测证实为 MODY, 也支持这一结论。

本例患者在起病时查糖尿病自身抗体 GAD、ICA 均为阴性, 此次入院时 IAA 阳性, 考虑与使用胰岛素治疗有关。1 型糖尿病也可产生 IAA, 对 572 例国内 1 型糖尿病研究发现, IAA 阳性率仅为 23.3%<sup>[7]</sup>。而胰岛素自身免疫综合征(IAS)的 IAA 滴度通常呈强阳性, 常大于 50 U/ml, 甚至可达 500 U/ml 以上<sup>[7-8]</sup>。本例患者 IAA 50.36 U/ml, 考虑与使用外源性胰岛素治疗有关, 胰岛素泵治疗过程中血糖控制不满意, 时有低血糖发生, 亦不排除外源性胰岛素所致的自身免疫性低血糖。

《Diabetes Care》发表的一项研究, 对小于 30 岁的糖尿病患者, 以尿液中 C 肽/肌酐比值(UCPCR)  $\geq 0.2$  nmol/mmol, 且 GAD 和 IA2 抗体阴性为筛检标准, 用 35 种已知的单基因糖尿病亚型对筛检出的可疑患者进行测序, 结果发现阳性预测值为 20%, 阴性预测值高达 99.9%, 提示 UCPCR 对于 MODY 的漏诊率极低<sup>[9-10]</sup>。

除了胰腺外, *HNF4 $\alpha$*  基因还主要表达在肝脏和肾脏。因此, *HNF4 $\alpha$*  基因突变, 除了影响糖代谢, 同时也可以导致脂代谢异常以及复合型肾小管功能损伤。临床特征主要表现为低密度脂蛋白-胆固醇水平升高, 而 HDL-C 以及 TG 水平是降低的<sup>[11]</sup>。尤其是 HDL-C 水平降低, 可以与临床更常见的 *HNF1 $\alpha$*  突变所致的 MODY3 相鉴别<sup>[12]</sup>。本患者的血脂异常表现符合 *HNF4 $\alpha$* -MODY 的特征。至于复合型肾小管功能损伤, 临床可出现氨基酸尿、高磷酸尿等, 严重时可出现骨软化<sup>[11]</sup>。本患者尚未表现出肾小管功能损伤的表现, 但以后的随诊过程中需予以关注。

本患者的诊治提示, 对于起病年龄早, 胰岛功能保留相对较好, 抗体阴性的早发糖尿病患者, 即使无三代糖尿病家族史, 亦需高度警惕 MODY 综合征, 建议行基因检测。及时正确诊断, 可避免不适当的胰岛素治疗, 予以磺脲类药物达到精准降糖治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabe-

tes mellitus [J]. *Nature*, 1992, 356 (6371): 721-722. DOI: 10.1038/356721a0.

- [2] 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): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [3] Malecki MT, Mlynarski W, Skupien J. Can geneticists help clinicians to understand and treat non-autoimmune diabetes? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82 Suppl 2: S83-93. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.09.020.
- [4] Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes [J]. *Lancet*, 2003, 362(9392): 1275-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
- [5] Chambers C, Fouts A, Dong F, et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center [J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17(5): 360-367. DOI: 10.1111/vedi.12289. Epub 2015 Jun 8.
- [6] Majidi S, Fouts A, Pyle L, et al. Can biomarkers help target maturity-onset diabetes of the young genetic testing in antibody-negative diabetes? [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(2): 106-112. DOI: 10.1089/dia.2017.0317.
- [7] Dos Santos TJ, Passone CGB, Ybarra M, et al. Pitfalls in the diagnosis of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a hypoglycemic child: a case report and review of the literature [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(4): 421-428. DOI: 10.1515/jpem-2018-0441.
- [8] Kobayashi S, Amano H, Kawaguchi Y, et al. A novel treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia induced by insulin antibodies with alkali administration: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 79. DOI: 10.1186/s13256-019-1989-8.
- [9] Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young-onset patients [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8): 1017-1025. DOI: 10.2337/dc17-0224.
- [10] Owen KR. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2013, 13(3): 278-281. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-3-278.
- [11] Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ, et al. The *HNF4A* R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a  $\beta$  cell phenotype [J]. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 165-169. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-102066.
- [12] McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis [J]. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50(pt 5): 403-415. DOI: 10.1177/0004563213483458.

(收稿日期: 2021-07-15)