

· 病例报告 ·

1 例 MODY4 型糖尿病合并甲状腺乳头状癌病例报道

赵玉良¹ 赵月婷² 陈国芳² 刘超² 徐书杭²

¹安徽省含山县人民医院内分泌科, 马鞍山市 238100; ²南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中西医结合医院)内分泌科, 南京 210028

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

基金项目: 江苏省重点研发计划(社会发展), BE2020726; 江苏省卫生健康委医学科研项目(面上项目), M2020102

A case report of maturity-onset diabetes of the young 4 complicated with papillary thyroid carcinoma

Zhao Yuliang¹, Zhao Yueting², Chen Guofang², Liu Chao², Xu Shuhang². ¹Department of Endocrinology, Hanshan County People's Hospital of Anhui Province, Maanshan, Anhui 238100, China; ²Department of Endocrinology, Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine), Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Program in 2020 (BE2020726); Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (Surface project) (M2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210811-08027

青少年起病的成人型糖尿病(MODY)是一种常染色体显性遗传的单基因遗传病。目前,发现至少有14个基因突变所致不同类型MODY,即14个亚型,由相应的基因突变引起^[1]。常见MODY有4型,分别为MODY1、MODY2、MODY3、MODY5,其致病基因分别为肝细胞核因子4a(HNF4a)、葡萄糖激酶(GCK)、肝细胞核因子1a(HNF1a)和肝细胞核因子1β(HNF1β),共占有MODY病例的80%以上。MODY4型是罕见类型,其发病原因为PDX-1(又称胰岛素启动因子-1,IPF-1)基因突变,发病率不足<1%,文献报道较少。明确MODY的诊断对指导患者进一步治疗、判断预后和遗传咨询有重要意义。本文报道1例c.467C>T基因杂合突变的家族性、青少年起病的MODY4合并甲状腺乳头状癌(PTC)患者,该突变位点与以往报道不同,患者临床表现有肥胖、胰岛素抵抗等特征,类似2型糖尿病(T2DM)特点,同时合并BARF基因突变,以期提高临床医师对该病的认识。

1 病例资料

患者汪某某,女,19岁,未婚未育,因“发现血糖升高1个月余”于2021年1月28日收入江苏省中西医结合医院内分泌科。患者于1个月前体检发血

糖升高,查静脉空腹血糖16.63 mmol/L,餐后2 h血糖23.35 mmol/L,糖化血红蛋白A1c(HbA1c)11.0%,无明显口干、多饮、多尿、体重下降症状,诊断为“糖尿病”,给予口服“盐酸二甲双胍片0.5 g tid、达格列净10 mg qd”控制血糖,自测指尖空腹血糖在8~13 mmol/L,餐后血糖未监测,无酮症及低血糖发生,为进一步明确糖尿病类型、控制血糖收入院。病程中,患者神志清,精神可,无耳聋,无视物模糊,无四肢麻木,食纳尚可,二便调,夜寐安,近期体重无明显变化。既往有“甲状腺结节”病史1个月,否认其他疾病。

家族史:曾祖母有“糖尿病”病史60年,30岁起病,服“消渴丸”控制血糖,90岁去世(原因不详)。奶奶有“糖尿病”病史20余年,45岁起病,现口服秦苏(格列吡嗪缓释片)控制血糖。父亲有“糖尿病”病史7年,40岁确诊为“糖尿病”,发病时给予胰岛素治疗,目前口服“达格列净10 mg qd”治疗,目前并发“糖尿病肾病(G3A3)”。大姑、二姑均于40余岁时诊断为“糖耐量受损(IGT)”,未治疗;三姑有“妊娠期糖尿病”,产后恢复正常,目前仍为IGT患者,未治疗。母亲体健。家族中均无耳聋病史。

体格检查:身高1.68 m,体重68 kg,体重指数

24.1 kg/m²,腰围 82.5 cm。甲状腺 I 度肿大,听诊无杂音,质稍韧,活动度可,无压痛。心、肺、腹查体未见异常。足背动脉搏动正常。

辅助检查:血常规、肝肾功能、电解质、尿常规、尿微量白蛋白、血清促肾上腺皮质激素、皮质醇、生长激素、胰岛素样生长因子-1、乙肝五项、肿瘤标志物、甲功六项未见明显异常。血脂:甘油三酯 3.23 mmol/L ↑ (0.57~2.26 mmol/L),余未见异常。HbA1c 8.1%。胰岛自身免疫相关抗体:谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)、酪氨酸磷酸酶抗体(IA2A)、锌转运蛋白-8 抗体(ZnT8A)均为阴性。行馒头餐胰岛功能检测,并计算空腹稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[2]为 11.58,提示有胰岛素抵抗且分泌延迟特点(表 1)。

表 1 口服馒头餐胰岛功能

	空腹	0.5 h	1 h	2 h	3 h
血糖 (mmol/L)	8.5	11.3	16.2	16.1	13.8
胰岛素 (μU/ml)	30.6	42.1	87.2	67.8	77.9
C 肽 (nmol/L)	1.5	11.6	2.5	2.7	2.9

心电图、心脏彩超、泌尿系彩超、颈部血管彩超、下肢血管彩超及垂体磁共振成像(MRI)未见异常。肝胆胰脾彩超提示脂肪肝,脾、胰、胆未见异常。甲状腺彩超:甲状腺右叶上、下极各见 1 个低回声结节,大小分别为 0.62 cm×0.54 cm、1.6 cm×1.1 cm,TI-RADS 4 级。对较大结节行细针穿刺细胞学(FNAC)检查,结果为意义不明的细胞非典型病变。

入院后给予胰岛素泵控制血糖,血糖控制平稳后给予地特胰岛素(15 U 睡前)、门冬胰岛素(6-6-8 U 三餐前)皮下注射控制血糖,血糖控制在空腹 7~10 mmol/L,餐后 9~13 mmol/L。考虑患者青少年起病,起病年龄大于 18 岁,且家族四代成员均有糖尿病病史,病程中无酮症及低血糖倾向,胰岛自身免疫相关抗体为阴性,确诊糖尿病初期口服降糖药治疗血糖控制不佳,换用胰岛素降糖治疗后血糖控制平稳,不能排除特殊类型糖尿病,在患者及家属同意下,采集患者本人及其父母双方的血液标本送至北京迈基诺医学检验所进行全外显子基因检测(图 1)。受试者及其父亲检测到遗传致病基因 *PDX-1*,染色体位置 chr13:28498453,转录外显子 NM_000209; exon2,核苷酸改变 c.467C>T(编码区第 467 号核苷酸由胸腺嘧啶变异为胞嘧啶),氨基

酸改变 p. A156V(第 156 号氨基酸由丙氨酸变异为缬氨酸),为错义突变,预测有潜在危害(表 2、图 2-I、图 2-II)。其母亲未检测到突变(图 2-III)。结合患者临床特点、实验室检查、基因检测结果,诊断为 MODY4 型。经家系验证分析,患者父亲该位点杂合变异,而患者母亲该位点未提示变异,则考虑患者 c.467C>T 突变来自于其父亲。继续给予短效+长效胰岛素,此外加用吡格列酮二甲双胍 15/500 mg 早、晚各 1 片减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性。

患者出院 1 个月后因每日多次注射胰岛素治疗不便,要求更换降糖方案,门诊调整降糖方案为地特胰岛素 18 U 睡前、吡格列酮二甲双胍 15/500 mg bid、格列美脲 2 mg qd 控制血糖。近半年来,患者血糖控制尚可,无自发酮症酸中毒及低血糖发生。

2021 年 6 月 4 日复查甲状腺彩超提示甲状腺结节较前增大,甲状腺彩超提示甲状腺两叶低回声结节,其中甲状腺右侧叶见 2 个低回声结节,大小 1.6 cm×1.9 cm,0.62 cm×0.69 cm,左侧上极见 1 个低回声结节,大小约 0.48 cm×0.51 cm,边界不清,形态均不规则,可见毛刺状,TI-RADS 5 级,提示恶性可能(图 3A)。2021 年 7 月 6 日再次行 FNAC 和基因检测,结果显示“右叶”结节为 TBSRTC-I 类,可检测到 *BRAF*^{V600E} 突变。结合超声特点及分子检测结果,诊断为 PTC,于 2021 年 7 月 14 日至江苏省肿瘤医院行甲状腺癌右叶及下部切除+左叶部分切除+右中心区淋巴结清扫+右喉返神经探查术,术后

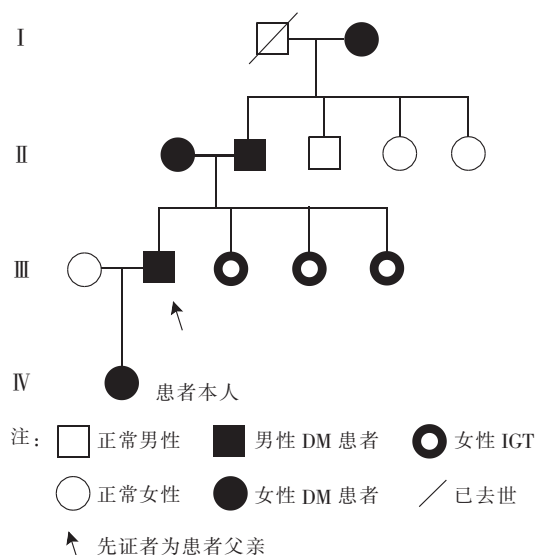


图 1 患者患病家系图

病理显示右 PTC, 左侧淋巴细胞性甲状腺炎 (图 3B)。术后常规服用左甲状腺素钠治疗。

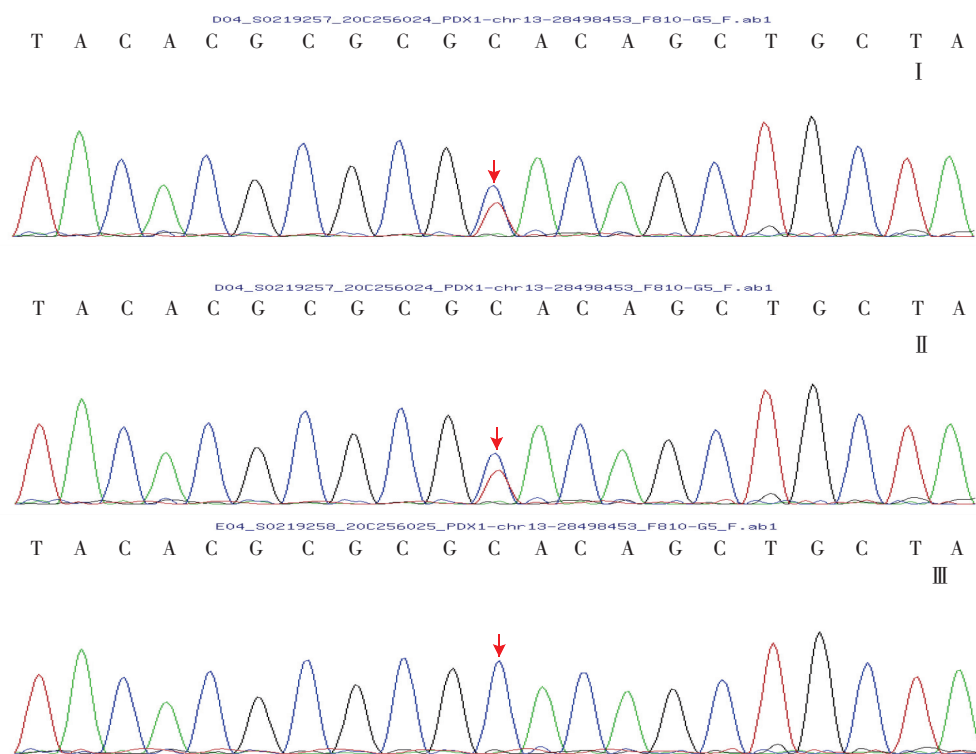
2 讨论

MODY 一般为青少年起病 (发病年龄多在 25 岁以下), 是一类单基因显性遗传疾病。MODY4 是一种罕见的 MODY 亚型, 主要由于 *PDX-1* 突变引起, 其基因位点在 13q12.1, 该位点突变会引起胰腺发育不良或 MODY 的发生。国内外文献报道,

MODY4 的患者总共有 14 个家系, 分别来自中国、土耳其、美国、巴西、特立尼达和多巴哥、意大利、瑞典、印度, 均检测 *PDX-1* 基因突变, 具体变异类型有 c.463C>T/p. R155S^[3]、染色体 13q12.2 区域缺失一个拷贝 (基因组位置: Chr13: 28494275-28498838)^[4]、c.188delC/p. Pro63Argfs * 60^[5]、c.529G>A/p. V177M^[6]、c.670G>A/p. E224K^[7]、Pro63fsX60^[8]、c.97C>A/p. P33T^[9]、c.694-697delGGCGinsAGCT (p. Gly232Serfsx2)^[10]、

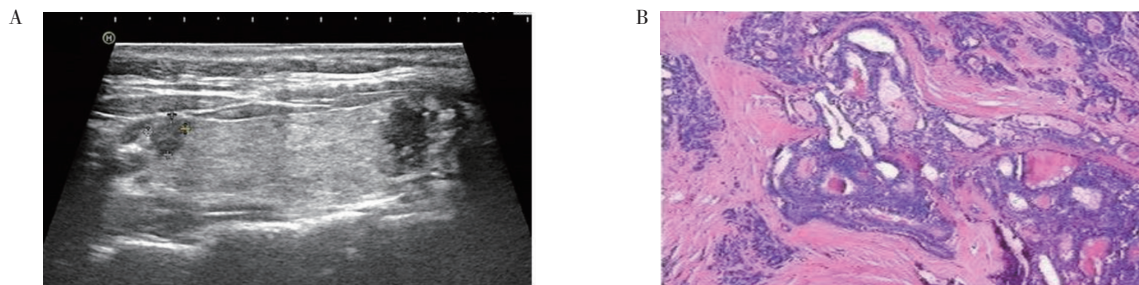
表 2 患者父亲全外显子基因检测结果

基因	染色体位置	转录外显子	核苷酸 (氨基酸)	纯和/杂合	正常人频率	预测	ACMG 致病性分析	疾病/表型 (遗传方式)	变异来源
<i>PDX-1</i>	chr13:28498453	NM_000209 exon2	c.467C>T (p. A156V)	Het	0.000109	LD	Uncertain	1. 胰腺发育不良 I 型 (AR) 2. 易感 2 型糖尿病 (AD) 3. MODY4 型 (-)	父亲



注: I:患者; II:患者父亲; III:患者母亲。可见错义突变, c.467C>T (p. A156V), 遗传自父亲

图 2 先证者家系 *PDX-1* 基因突变序列



注: A:右叶上下极各见一枚低回声结节; B:甲状腺结节术后病理涂片

图 3 患者术前甲状腺超声和术后病理

K147R^[11]、Pro63fsdelC^[12]、P239Q^[13]、c.226G>A/p.D76N^[14]。Aarthy 等^[15]对病例报道总结了 MODY4 的临床特点,患者发病年龄 2~35 岁,性别无差异,多表现为轻、中度糖尿病,两个家系有肥胖病例;2 例患者在基因检测前被初步诊断为 1 型糖尿病;*PDX-1* (MODY4) 在之前检测到的 *HNF1a* (MODY3) 家族中共存^[12];只有 2 例来自巴西的患者报道了胰腺背侧发育不全^[4]。*PDX-1* 的主要作用是支配早期的胰腺发育,并对胰岛素表达和 β 细胞的特定基因进行调控。当 *PDX-1* 突变在纯合状态下表现为胰腺发育不良,出现新生儿糖尿病;在杂合状态下可导致 MODY4 的发生^[16]。本例患者变异类型为 c.467C>T/p. A156V,未发现胰腺发育异常,考虑可能与杂合突变相关。

MODY 的确诊依赖于基因检测,临床特点多无特异性。1975 年, Tattersall 等^[17]首次提出 MODY 的临床特征,包括:<25 岁起病,早发糖尿病;至少有 2~3 名家庭成员患有糖尿病(常染色体显性遗传模式);非胰岛素依赖(糖尿病诊断后可以 5 年不需要胰岛素);无肥胖;无糖尿病酮症酸中毒发生。结合国内外文献报道及本文患者及患者父亲临床特点,除了上述 MODY 特点, MODY4 可合并胰岛素抵抗、肥胖,基因检测到 *PDX-1* 突变。结合本例,患者 19 岁起病,家族 4 代人 5 人确诊糖尿病,患者及其父亲均检测到 *PDX-1* 基因突变。患者本人因糖尿病病程仅半年,胰岛功能没有衰竭,非胰岛素依赖型,无糖尿病酮症酸中毒出现。患者曾祖母、父亲及大姑、二姑、小姑均有糖尿病、IGT 或妊娠期糖尿病病史,其中曾祖母 30 岁发病,其余均 40 岁左右或更早发病。如家族其他成员能完善基因检测,找寻 MODY4 的临床特点及规律,可为临床诊疗提供一定的循证依据。

PDX-1 基因突变导致 MODY4 发病机制不明。有研究表明, *PDX-1* 蛋白是在调节胰腺功能和发育中起关键作用的转录因子,在成熟的胰岛 β 细胞中有维持其稳态和调控功能^[18]。特异性敲除 *PDX-1* 基因后,小鼠会随着生长出现糖负荷下糖耐量减低,继而出现高血糖、低胰岛素血症和 β 细胞功能丧失,最终出现糖尿病^[19]。*PDX-1* 表达缺失或数量减少时,有的可能仅表现 IGT,但如果有其他应激等诱因存在,可导致糖尿病发生。肥胖可因氧化应激和内质网应激引起胰岛 β 细胞应激继而发生 T2DM,因此可以推测,肥胖可能也是 MODY4 基因突变携带者糖尿病发病的重要诱因^[8]。

有文献报道, MODY4 可采用胰岛素治疗^[3,11]。

其中 1 例基因诊断后减少胰岛素用量,加用格列齐特治疗。有 2 例 MODY4 患者分别在发病 5、7 年后开始注射胰岛素^[12]。也有报道显示,在 MODY4 发病早期,不用降糖药物,仅通过饮食控制可稳定控制血糖,这可能与处于病情初期有关,需长期观察随访^[4,7-8]。研究表明, *PDX-1* 还通过与 G 蛋白耦联蛋白 Gpr40 的增强位点结合,间接控制胰岛素分泌, Gpr40 通过肠促胰岛素激素胰高血糖素样肽-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽的介导直接或间接促进葡萄糖负荷后的胰岛素分泌^[20]。因此,对于个体有 *PDX-1* 基因突变的存在,激活肠促胰岛素通路能否改善血糖控制,值得关注。最近,1 例 26 岁的非肥胖 MODY4 患者,因为不耐受二甲双胍改用格列本脲,出现血糖显著波动(11.1~16.7 mmol/L),改服二肽基肽酶-4 抑制剂(西格列汀),血糖显著好转,尤其是餐后血糖^[21]。本病例发病初期使用胰岛素,但因患者胰岛素功能尚可,且伴有胰岛素抵抗,调整降糖方案为甘精胰岛素联合吡格列酮二甲双胍复方制剂治疗,血糖控制尚可。患者父亲曾在发病之初使用胰岛素治疗,后续调整为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(达格列净)控制血糖,血糖目前控制尚可。目前,对于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂是否可用于 MODY4 的治疗,仍缺乏报道和观察,其长远疗效仍值得关注。

该患者甲状腺结节接受 FNAC 和分子检测,结果发现 *BRAF* 基因突变。笔者的研究表明, *BRAF*^{V600E} 突变对 PTC 诊断具有良好的特异性,尤其是对于术前细胞学结果不确定、超声评估为高危型结节^[22]。已有研究表明,糖尿病患者甲状腺癌患病风险显著高于非糖尿病人群^[23]。其发病机制暂未明确,可能与高胰岛素水平和高血糖有关。Kang 等^[24]研究显示, T2DM 易感基因 *CHD1L* 参与了调控 PTC 的多种途径,可能与甲状腺癌发病有关。该患者系 *PDX-1* 基因突变的 MODY4,目前尚无 MODY 伴发甲状腺癌、*PDX-1* 和 *BRAF* 基因突变相关的有关报道。因此, MODY4 合并 PTC (*BRAF*^{V600E} 突变)是否具有潜在的机制尚不清楚,需进一步临床观察和研究。

综上, MODY4 是一类较为少见的 MODY,掌握其临床特征有助于更好识别及尽早诊治。本文报道 1 例 MODY4 型糖尿病,虽然发病特点及临床表现与 T2DM 类似,但起病较早,家族聚集性及三代以上发病,合并胰岛素抵抗患者,行基因检测可明确诊断为 MODY4,与其他报道的 MODY4 临床特点相似。但此例突变位点国内外尚无报道,该变异不属于多态性位点,罕见发生,因而考虑为新发现的基

因突变。且合并 PTC,为临床极其罕见病例,c.467T>C 杂合突变引起临床症状的具体机制、与 PTC (*BRAF*^{V600E} 突变)是否有关,有待进一步的研究。现在分子生物学检测技术逐步发展,对 MODY 患者进行基因诊断明确分型已逐渐成为可能。这将有利于疑似特殊类型糖尿病患者的早期筛查并为指导治疗提供重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: time for action [J]. Curr Diab Rep, 2015, 15 (12): 110. DOI: 10.1007/s11892-015-0681-7.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001.
- [3] 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.
- [4] 范馨月, 张萍, 张霞. PDX-1 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): 355-356, 360. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191223-12068.
- [5] 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.
- [6] Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, et al. Maturity onset diabetes of the young in India-a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(4): 533-542. DOI: 10.1111/cen.12541.
- [7] Cockburn BN, Bermanno G, Boodram LL, et al. Insulin promoter factor-1 mutations and diabetes in Trinidad; identification of a novel diabetes-associated mutation (E224K) in an Indo-Trinidadian family[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2004, 89 (2): 971-978. DOI: 10.1210/jc.2003-031282.
- [8] Fajans SS, Bell GI, Paz VP, et al. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60[J]. Transl Res, 2010, 156(1): 7-14. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.03.003.
- [9] Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, et al. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes[J]. Metabolism, 2005, 54(8): 983-988. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.01.037.
- [10] Mangrum C, Rush E, Shivaswamy V. Genetically targeted dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use in a patient with a novel mutation of MODY type 4[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2015, 8:83-86. DOI: 10.4137/CMED.S31926.
- [11] Mohan V, Radha V, Nguyen TT, et al. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 22. DOI: 10.1186/s12881-018-0528-6.
- [12] Fajans SS, Bell GI, Paz VP, et al. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60[J]. Transl Res, 2010, 156(1): 7-14. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.03.003.
- [13] Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, et al. Functional consequences of mutations in the MODY4 gene (IPF1) and coexistence with MODY3 mutations [J]. Diabetologia, 2001, 44 (2): 249-258. DOI: 10.1007/s001250051608.
- [14] Ağladırlı SY, Aycan Z, Çetinkaya S, et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children; sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29 (4): 487-496. DOI: 10.1515/jpem-2015-0039.
- [15] Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY)-a review [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35 (1): 107640. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107640.
- [16] Kaneto H, Matsuoka TA, Miyatsuka T, et al. PDX-1 functions as a master factor in the pancreas [J]. Front Biosci, 2008, 13: 6406-6420. DOI: 10.2741/3162.
- [17] Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people [J]. Diabetes, 1975, 24 (1): 44-53. DOI: 10.2337/diab.24.1.44.
- [18] Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, et al. PDX1, neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8 (1): 240. DOI: 10.1186/s13287-017-0694-z.
- [19] Trojanowski BM, Salem HH, Neubaue H, et al. Elevated β -cell stress levels promote severe diabetes development in mice with MODY4 [J]. J Endocrinol, 2020, 244 (2): 323-337. DOI: 10.1530/JOE-19-0208.
- [20] Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion [J]. Diabetes, 2008, 57(9): 2280-2287. DOI: 10.2337/db08-0307.
- [21] Mangrum C, Rush E, Shivaswamy V. Genetically targeted dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use in a patient with a novel mutation of MODY type 4[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2015, 8:83-86. DOI: 10.4137/CMED.S31926.
- [22] Li XJ, Mao XD, Chen GF, et al. High *BRAF*^{V600E} mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (28): e16343. DOI: 10.1097/MD.00000000000016343.
- [23] Schmid D, Behrens G, Jochem C, et al. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28 (12): 945-958. DOI: 10.1007/s10654-013-9865-0.
- [24] Kang YY, Li JJ, Sun JX, et al. Genome-wide scanning for CHD1L gene in papillary thyroid carcinoma complicated with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(12): 2536-2547. DOI: 10.1007/s12094-021-02656-z.

(收稿日期: 2021-08-11)