

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210422.1142.004.html\(2021-04-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210422.1142.004.html(2021-04-23))

HNF1B 基因变异所致早发性糖尿病合并肾发育不良 1 例并文献复习*

李洋¹, 何金花², 胡庆山¹, 张莉莉³, 杜蒙¹, 郑盼盼¹, 吴鹏飞³, 刘赞朝^{1△}

(河北省石家庄市第二医院:1. 河北省糖尿病基础医学研究重点实验室;

2. 特殊糖尿病科;3. 糖尿病足科 050081)

[关键词] 肾囊肿和糖尿病综合征;糖尿病;HNF1B 基因

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2021)13-2336-03

肾囊肿和糖尿病综合征(RCAD), 又称青年人中的成年发病型糖尿病 5 型(MODY5), 是一种由肝细胞核因子 1 β 基因(HNF1B)异常引起的常染色体显性遗传病, 主要表现为由肾脏发育异常引起的非糖尿病性肾脏疾病和糖尿病。该类患者肾脏疾病表现差异较大, 除肾囊肿还包括先天性肾脏畸形、单侧肾缺如等, 并多伴早发糖尿病。该类病例较易误诊, 现总结石家庄市第二医院收治的 1 例符合 MODY5 临床表现的早发性糖尿病合并肾发育不良家系, 并进行文献复习。

1 病例资料

患者, 女性, 12 岁, 9 岁时因发热就诊于当地社区卫生院, 化验随机指尖血糖 14.6 mmol/L, 尿葡萄糖 4+, 尿酮体 1+, 无明显“三多一少”症状, 给予抗生素静脉滴注后体温降至正常, 随后针对糖代谢异常进一步检查, 空腹静脉血糖 8.60 mmol/L, 糖化血红蛋白 7.9%, 空腹胰岛素 15.42 μ IU/mL, 空腹 C 肽 2.83 ng/mL, 诊断为糖尿病, 患者自行调整饮食、餐后运动控制血糖, 空腹血糖波动于 6~8 mmol/L, 餐后 2 h 血糖波动于 5~12 mmol/L。2019 年 10 月 11 日患者无明显诱因出现全身乏力, 伴多尿、口干、多饮, 体重下降约 3 kg, 检测空腹血糖 20 mmol/L 左右, 餐后 2 h 血糖 28 mmol/L, 为求进一步诊治于本院住院治疗。患者父母身体健康, 有一健康的双胞胎哥哥, 生长发育及智力均正常。患者身高 152 cm, 体重 44.0 kg, BMI 19.0 kg/m²。

辅助化验及检查: 空腹静脉血糖 21.22 mmol/L; 电解质: 钠离子 130.50 mmol/L, 钾离子 5.07 mmol/L, 钙离子 3.20 mmol/L, 氯离子 91.80 mmol/L, 镁 0.75 mmol/L, 磷 1.22 mmol/L; 血气分析: 酸碱度 7.26, 碳酸氢根 20.00 mmol/L, 碱剩余 -5.00 mmol/L, 氧饱和度 94%; 血脂: 三酰甘油 28.69

mmol/L, 胆固醇 12.54 mmol/L, 高密度脂蛋白 3.06 mmol/L, 低密度脂蛋白 3.49 mmol/L, 极低密度脂蛋白 5.74 mmol/L; 尿素氮 11.30 mmol/L, 肌酐 98.00 μ mol/L。糖化血红蛋白 17.1%; 空腹胰岛素 4.59 μ IU/mL, 空腹 C 肽 1.37 ng/mL; 胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体阴性。尿常规: 尿糖 4+, 尿酮体 2+, 尿蛋白十一。泌尿系超声: 右肾囊肿、右肾实质增强、左肾缺如, 进一步行双肾 CT 检查: 右肾囊肿, 左肾缺如。

基因检测: 经医院伦理委员会批准及患者家属同意, 抽取患者及其父母、双胞胎哥哥的静脉血 2 mL 进行全外显子组测序, 测序结果在患者 HNF1B 基因的 2 号外显子上发生了 1 个单碱基杂合变异(HNF1B: NM_000458: exon2: c.494G>A: p.R165H), 该变异未在患者父母及哥哥中检出, 针对该变异位点对该家系进行 Sanger 测序验证, 确定该变异为患者新发突变。

2 讨论

人 HNF1B 位于染色体 17q12, 包含 9 个外显子, 全长约 23.8 kb, 编码转录因子 HNF1 β , 表达于人体内多个器官, 主要包括肝、肠、胰腺、肾和泌尿生殖道, 发挥组织特异性基因表达调控作用; 同时 HNF1 β 对胚胎存活也至关重要, 并参与 β 细胞转录因子网络^[1-2]。HNF1B 基因变异是肾脏畸形最常见的遗传原因, 在 1997 年被确定为糖尿病的致病基因^[3]。HNF1B 基因变异患者中大约 50% 是由于 17q12 染色体微缺失导致的 HNF1B 基因整体缺失^[4]。此外还包括错义突变、无义突变、移码突变等。通过检索 ClinVar 和 UniProt 数据库发现, HNF1 β 已明确的致病错义突变(missense mutation)多集中在 DNA 结合域中的 POU-Specific 结构域和 POU-H。本例患者检出变异为 R165H, 即编码的 HNF1 β 蛋白质肽链的第 165

* 基金项目: 河北省省级科技计划项目(172777120)。 作者简介: 李洋(1989-), 技师, 硕士, 主要从事遗传疾病分子遗传机制研究。

△ 通信作者, E-mail: liuzanchao2007@163.com。

位氨基酸由 Arg 变异为了 His。该变异位于转录因子 HNF1 β 的 POU-Specific 结构域,属 DNA 结合区域。

BARBACCI 等^[5]在体外功能研究中发现,与野生型 HNF1 β 相比,R165H 突变型导致其 DNA 结合能力下降 40%~60%,但依然保留着较强的 DNA 结合能力和相似的序列特异性;同时该研究发现 R165H 突变型也未影响 HNF1 β 蛋白质稳定性和细胞定位;虽然 R165H 突变型对 HNF1 β 的 DNA 结合能力影响较小,但其反式激活能力却严重降低(仅为野生型的 9%),这可能是由于 R165H 影响了 HNF1 β 与辅蛋白 CBP(CREB-Binding protein)的相互作用,导致 HNF1 β 无法正常行使转录因子的功能活性。

HNF1B 基因突变以常染色体显性遗传,此前欧洲研究显示患者中超过 50% 的 HNF1B 基因异常为新发突变^[6-7],患者的临床异质性较大,从单一的 MODY5 表现或肾脏受累到多器官疾病^[8]。本例患者无家族史,为新发 R165H 变异,表现为严重糖代谢紊乱合并严重的血脂代谢紊乱,同时伴有先天性左肾缺如及右侧肾脏囊肿,家族成员无类似临床表现。HNF1 β 的 R165H 变异自 2004 年首次描述至今间断有报道,其临床表现形式及严重程度不尽相同。BELLANNÉ-CHANTELOT 等^[9]最早报道了在法国的 1 例早发性糖尿病患者中检出 HNF1 β 的 R165H 变异,先证者 20 岁诊断为糖尿病,除肾脏畸形外还伴有胰腺萎缩及子宫畸形。KANTHIMATHI 等^[10]在印度南部筛选了 50 例无亲缘关系的年轻糖尿病且伴有肾异常的患者,采用 MLPA 方法进行 HNF1B 基因检测,发现 6 例 HNF1B 变异患者,其中 R165H 检出患者为 26 岁非肥胖男性,在 16 岁时被诊断为 1 型糖尿病,并伴有糖尿病酮症酸中毒、低钠血症、代谢性脑病和急性肾功能衰竭,其腹部超声显示右肾肾盂系统的小细胞分裂及左肾皮质囊肿,双肾较小(右:8.7 cm \times 3.2 cm;左:8.6 cm \times 3.7 cm),且双肾伴有肾结石,后在家系筛查中发现该患者为新发变异,父母未携带该变异。我国于 2012 年报道了一例 R165H 突变家系病例,先证者为 17 岁男性,BMI 为 19.28 kg/m²,11 岁时诊断为糖尿病,发病初期有酮症,患者存在双侧肾囊肿、肝囊肿,并发现胰腺体尾部缺乏,同样该患者为新发变异无家族史^[11]。此外,近期日本一项研究显示,与葡萄糖激酶(GCK)、肝细胞核因子 1A(HNF1A)、肝细胞核因子 4A(HNF4A)相比,HNF1B 新发突变比例明显高于其他 3 个 MODY 亚型(HNF1B:55.6%;GCK:7.0%;HNF1A:0%;HNF4A:14.3%)^[12]。综上所述,在亚洲人群中 MODY5 较于其他常见 MODY 亚型,新发糖尿病(de novo diabetes)比率较高,与目前欧洲人群研究相同,即大多患者也无家族史。

HNF1B 基因突变类型糖尿病大部分患者糖代谢紊乱明显,甚至合并糖尿病酮症酸中毒,需要应用胰岛素治疗,少部分患者可能口服降糖药物或者单纯饮食控制能够有效降低血糖,少数患者死于终末期肾功能衰竭。本例患者经过胰岛素泵持续皮下输注强化降糖、纠正酸碱代谢失衡、电解质代谢紊乱、降血脂等综合治疗后,各项指标逐渐正常。纳入特殊类型糖尿病患者健康管理范畴,出院后每 3 个月左右对其随访 1 次,2020 年 8 月 5 日随访结果:身高 156 cm,体重 47.3 kg,BMI 19.4 kg/m²,目前应用门冬胰岛素注射液早(7 U)午(5 U)晚(5 U)餐时皮下注射,地特胰岛素 14 U 睡前皮下注射,空腹血糖波动于 5~7 mmol/L,餐后 2 h 血糖波动于 6~11 mmol/L,复查糖化血红蛋白 6.6%,电解质正常,三酰甘油 1.81 mmol/L,胆固醇 4.2 mmol/L,高密度脂蛋白 2.6 mmol/L,低密度脂蛋白 2.28 mmol/L,肾功能、肝功能正常,空腹胰岛素 8.38 μ IU/mL,空腹 C 肽 1.56 ng/mL,尿常规正常。泌尿系超声:右肾囊肿,左肾缺如。继续长期随访观察患者血糖、肾囊肿大小、肾功能及糖尿病并发症等。

综上所述,关于 MODY 等特殊类型糖尿病的诊断,往往会考虑患者是否具有家族史,但若临床中发现早发型糖尿病且伴有肾脏发育异常的患者,尤其是伴有肾脏囊肿或肾脏先天性发育不良者,无论是否有明显家族史均需要高度警惕是否为 MODY5,应考虑进行基因检测。

参考文献

- [1] LAU H H, NG N H, LOO L S, et al. The molecular functions of hepatocyte nuclear factors-in and beyond the liver[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):1033-1048.
- [2] SERVITJA J M, FERRER J. Transcriptional networks controlling pancreatic development and beta cell function[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(4):597-613.
- [3] 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.
- [4] BOCKENHAUER D, JAUREGUIBERRY G. HNF1B-associated clinical phenotypes; the kidney and beyond[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5):707-714.
- [5] BARBACCI E, CHALKIADAKI A, MASDEU C, et al. HNF1beta/TCF2 mutations impair transactivation potential through altered co-

- regulator recruitment [J]. *Hum Mol Genet*, 2004,13(24):3139-3149.
- [6] ULINSKI T, LESCURE S, BEAUFILS S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(2):497-503.
- [7] EDGHILL EL, BINGHAM C, ELLARD S, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes[J]. *J Med Genet*, 2006,43(1):84-90.
- [8] EL-KHAIRI R, VALLIER L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 β in disease and development[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016,18(Suppl 1):23-32.
- [9] BELLANNÉ-CHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER J F, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations[J]. *Ann Intern Med*, 2004,140(7):510-517.
- [10] KANTHIMATHI S, BALAMURUGAN K, MOHAN V, et al. Identification and molecular characterization of HNF1B gene mutations in Indian diabetic patients with renal abnormalities[J]. *Ann Hum Genet*, 2015,79(1):10-19.
- [11] WANG C, ZHANG R, LU J, et al. Phenotypic heterogeneity in Chinese patients with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012,95(1):119-124.
- [12] YORIFUJI T, HIGUCHI S, KAWAKITA R, et al. Genetic basis of early-onset, maturity-onset diabetes of the young-like diabetes in Japan and features of patients without mutations in the major MODY genes: Dominance of maternal inheritance[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018,19(7):1164-1172.

(收稿日期:2020-12-08 修回日期:2021-04-10)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.037

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210222.1712.008.html>(2021-04-23)

噬血细胞综合征合并桥脑中央髓鞘溶解症 1 例报道

张砾丹,张红宾[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液科 400016)

[关键词] 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性;桥脑中央髓鞘溶解症;低钠血症

[中图分类号] R559;R741.02 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2021)13-2338-03

噬血细胞综合征(HLH)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,是由原发或继发性免疫异常引起的淋巴细胞,单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎性细胞因子而引起的一系列炎性反应,最终导致组织浸润和多器官系统衰竭^[1]。HLH可根据触发因素不同而分为原发性(遗传性)和继发性(获得性)。原发性HLH中常由基因缺陷所引起。继发性HLH可继发于各种感染、肿瘤、自身免疫性疾病等,其中感染相关HLH是最常见的形式^[2]。临床上以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少、凝血功能障碍、肝功能不全、神经功能紊乱、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症以及在骨髓、肝、脾、淋巴结组织中发现噬血现象为主要特征^[3]。HLH是一种进展迅速的高致死性疾病,即使积极接受治疗的患者死亡率也较高。

桥脑中央髓鞘溶解症(CPM)是一种由脑干神经细胞髓鞘损伤引起的神经系统疾病,是桥脑中央罕见的对称性脱髓鞘疾病。CPM主要的病理特征为桥脑

中央髓鞘破坏和少突胶质细胞丢失,并伴有充满脂肪的巨噬细胞,其病灶多为对称且界限清晰。CPM在普通人群中的患病率为0.25%~0.50%,其病因最初被认为是酒精性中毒和慢性营养缺乏,但后来发现低钠血症快速纠正以及过度纠正是其主要原因,其他原因常为高渗透压血症以及渗透压波动较大^[4-5]。临床症状可能存在多样,常见的临床表现为意识障碍、假性球麻痹和四肢瘫痪。此病进展迅速,预后较差,可能导致永久性认知功能损害。在此,报道1例在HLH治疗过程中出现CPN的患者。

1 病例资料

患者,女,51岁,2019年8月患者因间断发热入院,入院后相关检查示三酰甘油(TG)2.81 mmol/L,铁蛋白8763 ng/mL,可溶性CD25>7500 U/mL, NK细胞活性减低,骨髓穿刺涂片:骨髓增生活跃,可见少量异常淋巴细胞,易见组织吞噬以及噬血现象。根据患者临床症状以及实验室检查,该患者可明确诊