

· 短篇论著 ·

肝细胞核因子1 β 基因新缺失突变导致的青少年的成人型糖尿病5型——家系报道及文献复习*

袁凤易 乐颖 梁倩 薛萌*

深圳市人民医院内分泌科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 分析青少年的成人型糖尿病5型(MODY5)一家系的病例资料并作文献复习。**方法** 先证者为37岁女性, 31岁起病, 随机血糖20mmol/L, 糖尿病自身抗体阴性, 伴有肾囊肿、低镁血症, 母亲及两个弟弟均有糖尿病。对该患者、父母及两个弟弟完善外周血MODY基因检测, 并且检索所有MODY5的基因缺失突变类型及临床表型的国内外文献。**结果** 该患者及其母亲、两位弟弟的HNF-1 β 基因均发生缺失突变NM_000458.2: c.745delG (p.Ala249Profs*16)。文献复习已知的基因缺失突变(微缺失、全基因缺失), 其临床表型可为单纯糖尿病到糖尿病合并胰腺发育不全、肾囊肿、肾脏发育不全、肝肾功能异常、子宫发育不全、阴道发育不良、原发性闭经、无精症、附睾发育不良、低镁血症及高尿酸血症等。**结论** 基因检测对诊断MODY5至关重要, 需重视这类患者的早期诊断, 减少误诊、误治, 从而可以早期管理好这类患者, 减少糖尿病急性及慢性并发症的发生。

【关键词】 青少年的成人型糖尿病; 肝细胞核因子1 β ; 缺失突变

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 广东省医学科研基金项目(A2021302)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.004

Report a Pedigree with Patients of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5 Caused by a New Deletion Mutation in Hepatocyte Nuclear Factor 1 β Gene and Literature Review*

YUAN Feng-yi, LE Ying, LIANG Qian, XUE Meng*.

Department of Endocrinology and Metabolism, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical features of maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) in the family and conduct literature review.

Methods The proband was a 37-year-old woman with diabetes onset at the age of 31. At that time, the random blood glucose was 20 mmol/L and diabetic autoantibodies were negative. At the same time, renal cysts, and hypomagnesemia were present. Her mother and two younger brothers were also diagnosed as diabetes. MODY-related genes of the proband and her family members were performed. Literature review was conducted to analyze the types of deletion mutations in hepatocyte nuclear factor 1 β (HNF-1 β) and the relating clinical features. **Results** A new deletion mutation in the HNF-1 β gene NM_000458.2: c.745delG (p.Ala249Profs*16) was identified in the proband, her mother and her two younger brothers. Literature review revealed the reported deletion mutations in HNF-1 β included microdeletion and full gene deletion, and the clinical features included diabetes only, or diabetes with complex combinations of pancreatic hypoplasia, renal cysts, renal hypoplasia, liver and kidney dysfunction, uterine hypoplasia, and vaginal hypoplasia, primary amenorrhea, azoospermia, epididymal dysplasia, hypomagnesemia and hyperuricemia. **Conclusion** Genetic testing is very important for the diagnosis of MODY5. An early and correct diagnosis of MODY5 could reduce the diabetes related complications.

Keywords: Maturity Onset Diabetes of the Young; Hepatocyte Nuclear Factor 1 β ; Deletion Mutation

青少年的成人起病型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)是一种单基因遗传糖尿病, 其临床特点包括: (1)三代或三代以上糖尿病家族史, 呈常染色体显性遗传; (2)家族中至少有一名成员起病年龄小于25岁; (3)至少5年不依赖胰岛素治疗, 无明显酮症倾向。目前已发现14种MODY亚型, 其中MODY5是因为肝细胞核因子1 β (hepatocyte nuclear factor, HNF-1 β)基因突变引起的。中国MODY发病率约1%~2%, 其中MODY5型约占2%^[1-2]。MODY5的基因型及临床表型非常复杂, 容易造成误诊及漏诊。为此, 本文报道了一个HNF-1 β 基因新缺失突变位点导致的MODY5家系, 并结合检索的国内外文献, 对MODY5的基因型及临床表型进行总结, 以提高临床医生对MODY5的诊治水平。

1 病例资料

病例介绍: 先证者, 女, 37岁, 6年前因“胆囊结石”住院期间发现静脉血糖20mmol/L, 考虑为“2型糖尿病”, 先予胰岛素降糖治疗, 出院后予口服药降糖治疗, 自述血糖控制可。查体: BMI: 16.9kg/m², 生长发育正常, 体型适中, 心肺腹查体未见异常, 四肢活动正常。辅助检查: 静脉血糖7.75mmol/L, 糖化血红蛋白6.3%(参考范围4.1%~6.5%), 糖尿病自身抗体阴性, 馒头餐试验(空腹、2h): 血糖: 6.21、13.10mmol/L, C肽: 1.22、4.64ng/mL, 血尿酸356 μ mol/L(90~420 μ mol/L), 血肌酐72 μ mol/L(44~133 μ mol/L), 尿微量白蛋白/尿肌酐6.9mg/g(0~30mg/g), 血钙2.47mmol/L(2.05~2.55mmol/L), 血磷1.15mmol/L(0.8~1.5mmol/L), 血镁0.45mmol/L(0.65~1.25mmol/L), 血常规、血脂、甲功正常。腹部彩超: 双肾体积偏小, 右肾内囊性占位病变, 考虑肾囊肿。眼底检查: 左眼糖尿病视网膜

【第一作者】 袁凤易, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 糖尿病及相关并发症、骨盐代谢。E-mail: 1332911160@qq.com

【通讯作者】 薛萌, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 糖尿病及相关并发症、垂体疾病。E-mail: xue.meng@szhospital.com

病变。既往史：有两次剖宫产史。家族史：母亲及2个弟弟均有“糖尿病”，其中母亲30岁时确诊，胰岛素治疗，其母亲因各种原因无法完善相关检查，其余临床资料不详。父亲无糖尿病病史。

先证者弟弟1：男，34岁，发现血糖高10年，空腹血糖12.68mmol/L，糖化血红蛋白12.1%，血尿酸591 μ mol/L，血肌酐144.9 μ mol/L，肾小球滤过率53.76mL/(min $\cdot$ 1.73m²)，尿微量白蛋白/尿肌酐41.34mg/g，血镁0.43 mmol/L，雌二醇：47pg/mL(<47pg/mL)，泌乳素8.32ng/mL(2.64~13.13ng/mL)，睾酮：518.32ng/dL(175~781ng/dL)，血常规、肝功能、血脂在正常范围。精液分析：精子数量为零。Y染色体(AZF基因)微缺失，检测未见异常。肾脏超声：双肾体积偏小。生殖器超声：双侧睾丸、左侧附睾未见异常，右侧附睾发育不良，右侧先天性精囊缺如可能，左侧精囊体积偏小，右侧输精管壶腹部未显示，左侧输精管壶腹部可显示。眼底检查：视网

膜可见点片状出血及黄白色深处，考虑双眼糖尿病性视网膜病变。降糖方案：胰岛素治疗，每日三次，自诉血糖控制欠佳。

先证者弟弟2：男，28岁，发现血糖高4年，先天聋哑。糖化血红蛋白12.1%，空腹C肽1.59ng/mL，空腹胰岛素1.62 μ IU/mL，糖尿病自身抗体阴性，血尿酸399 μ mol/L，血肌酐88 μ mol/L，肾小球滤过率103.41mL/(min $\cdot$ 1.73m²)，尿微量白蛋白/尿肌酐258.31mg/g，血钙2.49mmol/L，血磷0.79mmol/L，血镁0.5mmol/L，甲状旁腺素19.33pg/mL(15~65pg/mL)。肝功、甲功未见明显异常。降糖方案：阿卡波糖、格列齐特联合甘精胰岛素。

经患者及其父母、两个弟弟知情同意后采集外周血标本进行基因检测，家族其他成员经多位医生反复沟通最终遗憾未能同意提供血液样本。结果：患者及其母亲、两个弟弟的HNF-1 β 基因(OMIM:125853)发生缺失突变(NM_000458.2: c.745delG, p.Ala249Profs*16)，均为杂合突变(图1)。

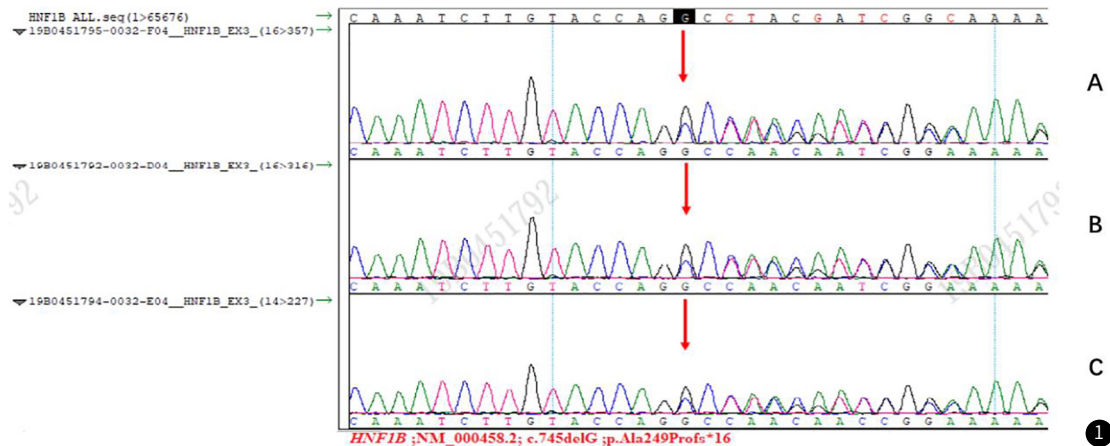


图1 Sanger法测序患者基因结果。A：患者弟弟1；B：患者弟弟2；C：患者；红色箭头：突变位点。

采用人类基因突变数据库分析该突变是否为已报道的致病性突变，发现目前尚未见该位点突变报道。依据美国医学遗传和基因组会指南^[3]，该变异考虑为疑似致病变异(PVS1+PM2)。文献检索MEDLINE数据库中HNF-1 β 基因缺失突变导致糖尿病的报道，检索策略：题目或摘要包括hepatic nuclear factor 1 β 或HNF-1 β ；包括MODY5。共检索到HNF-1 β 基因缺失突变文献5篇，报道病例11例^[4-8]，结合本文4例进行分析，共15例，总结MODY5患者HNF-1 β 基因缺失突变类型及临床表型(表1)。

2 讨论

HNF-1 β 基因，位于第17号染色体长臂(17q12)，该基因突变可导致胰腺囊肿、胰腺部分缺如和胰腺内分泌细胞发育异常，引起胰岛素分泌缺陷，导致MODY5的发生^[9-10]。Horikawa等^[11]报道了第1例HNF-1 β 基因缺陷导致糖尿病的病例，目前已发现200多个HNF-1 β 基因异常，包括缺失、错义、移码、插入及无义等突变类型^[12-15]。本文总结了国内外因HNF-1 β 基因缺失突变导致的MODY5病例报道^[4-8]，发现已知的基因缺失突变包括HNF-1 β 基因微缺失及全基因缺失，本

文报道一个由HNF-1 β 基因缺失突变导致的MODY5家系，经基因检测先证者母亲携带HNF-1 β 基因Ala249Profs*16杂合缺失突变，引起先证者及其两个弟弟发生早发糖尿病发生，这一特殊的基因型目前国内外均尚未报道，是一个全新的HNF-1 β 基因突变类型。

MODY5可表现为单独器官受累，也可表现为多个器官发育或功能异常，最常见的是肾囊肿及糖尿病，其他表型包括肝功能异常、生殖道畸形及痛风等^[16-18]。本文总结了MODY5患者HNF-1 β 基因缺失突变导致的临床表型(表1)，发现可为单纯糖尿病，也可表现为多个器官发育或功能异常，包括胰腺发育不全、肾囊肿、肾脏发育不全、子宫发育不全、阴道发育不良、原发性闭经、无精症、附睾发育不良、低镁血症及高尿酸血症等。有研究发现约66%的HNF-1 β 基因异常的患者有肾囊肿，86%的患者合并肾功能不全^[19-20]，在本研究的文献总结中，超过一半的病例存在肾囊肿和(或)肾功能不全，与既往文献结论一致。另外，本研究的文献总结也有接近一半的病例有高尿酸血症，研究发现HNF-1 β 基因异常可导致高尿酸血症或早发痛风，这可能与HNF-1 β 可调控编码尿酸转运作用的尿调节蛋白基因转录有关^[21]。一项关于儿童

表1 HNF-1 β 基因缺失突变病例表型分析

患者编号	基因突变类型	糖尿病家族史	性别	年龄(岁)	糖尿病诊断年龄(岁)	临床表现	治疗方案
患者1 ^[4]	外显子2~9杂合缺失	无	男	16	16	糖尿病、背侧胰腺发育不全、肾萎缩、肾囊肿、肝功能异常、低镁血症。	胰岛素
患者2(双胞胎1) ^[5]	(arr [GRCh37] 17q12 (34817422_3607936 9)x1)857-kb杂合缺失，	无	女	30	30	糖尿病(血糖明显升高)、胰体尾部发育不全，双肾囊肿、右肾发育不全、轻度肾功能异常、低镁血症、高尿酸血症。	不详
患者3(双胞胎2) ^[5]	17q12缺失综合征		女	30	30	糖尿病(血糖轻度升高)、胰体尾部发育不全、双肾囊肿、右肾发育不全、左肾高尿酸血症积水、重度肾功能异常、低镁血症、高尿酸血症。	不详
患者4 ^[6]	HNF-1 β 全基因缺失，17q12微缺失综合征	无	男	44	23	糖尿病、胰腺发育不全、胰腺外分泌功能障碍、先天性孤立肾、肝功能异常、低镁血症、高尿酸血症。	胰岛素
患者5(双胞胎1) ^[7]	p.Met1_Trp557del, HNF-1 β 全基因缺失	有	女	20	20	糖尿病、多囊肾、肾功能不全、高尿酸血症	生活方式干预
患者6(双胞胎2) ^[7]			女	20	20	糖耐量异常、多囊肾、肾功能不全、高尿酸血症	生活方式干预
患者7 ^[8]	外显子2中75个碱基	有	女	24	1	糖耐量异常、多囊肾、肾功能不全、阴道发育不良、原始子宫	胰岛素
患者8 ^[8]	缺失(核苷酸409-483)		女	29	22	糖尿病、肾功能不全	饮食干预
患者9 ^[8]			女	18	14	糖尿病、肾功能不全、原发性闭经、阴道发育不良、原始子宫	胰岛素
患者10 ^[8]			女	53	24	糖尿病、肾功能不全	饮食干预
患者11 ^[8]			男	6	5.7	肾功能不全	观察
本例先证者	c.745delG, p.Ala249Profs*16	有	女	37	31	糖尿病、糖尿病视网膜病变、肾囊肿、低镁血症	口服药
先证者母亲			女	56	30	糖尿病	胰岛素
先证者弟弟1			男	34	24	糖尿病、糖尿病视网膜病变、肾功能不全、无精症、右侧附睾发育不良、高尿酸血症、低镁血症	胰岛素
先证者弟弟2			男	28	24	糖尿病、蛋白尿、低镁血症	胰岛素联合口服药

肾脏畸形的临床研究发现，约44%的HNF-1 β 基因突变型的患者合并低镁血症，而仅约2%的HNF-1 β 野生型患者合并低镁血症^[22]，低镁血症的发病机制可能是HNF-1 β 基因突变抑制G亚单位转录激活，导致镁离子重吸收受阻^[23]，在本研究的文献总结中，47%(7/15)的患者出现低镁血症，与文献报道数据符合。有研究发现HNF-1 β 基因突变与生殖系统异常，比如双侧输精管闭锁、双侧附睾囊肿导致继发性无精子症等密切相关，且既往文献报道生殖道异常在MODY5的发病率为13.3%^[24-25]，本研究的文献总结中发现MODY5患者有合并阴道发育不良、原始子宫、原发性闭经、无精症、附睾发育不良等临床表现，与既往文献相符。所以在临床中遇到糖尿病合并闭经或无精症，临床医师需考虑到MODY5可能。本文先证者弟弟2患有先天性聋哑，既往文献曾报道HNF-1 β 突变导

致听力下降^[20]，机制尚不明确，有待进一步研究。

此外，在本研究的文献总结中发现MODY5男女发病比例为1:2，糖尿病诊断年龄在1~31岁之间，大部分是在25岁左右是确诊，这与既往文献报道结论相一致^[25]。虽然MODY5呈常染色体显性遗传，但部分患者可不具有家族史^[26]，有学者认为HNF-1 β 基因缺失的新发率可高达50%^[21]，在本研究的文献总结中发现，约1/3的病例无家族史。因此，临床中对于高度怀疑MODY5的患者，即使没有家族史，也需考虑HNF-1 β 基因的检测，避免漏诊、误诊。HNF-1 β 基因突变不仅可导致胰岛 β 细胞功能减退，而且还会导致胰腺萎缩和胰腺外分泌功能障碍，然而由于仍存在内源性胰岛素产生，MODY5患者起病初期并非必须依赖胰岛素，但由于胰岛功能的逐渐衰竭，最终均依赖胰岛素治疗^[18]。在本研究的文献总结中也发现，病

程长的MODY5患者需要胰岛素治疗的比例是相对更高的。所以在临床管理MODY5患者时,需要定期评估胰岛功能,制定合适的降糖方案,密切监测血糖,延缓糖尿病相关并发症的发生发展。

综上所述,本文首次报道了HNF-1 β 基因Ala249Profs*16缺失突变导致MODY5一个家系,该变异位点目前尚未见报道,属于一种新的突变,这将进一步拓宽HNF-1 β 的基因突变谱。MODY5患者不一定有家族史,起病初期常不依赖胰岛素治疗,随着胰岛 β 细胞功能逐渐衰竭,最终依赖胰岛素治疗。此外,胰腺发育不全、肾囊肿、肝肾功能不全、无精症、原发性闭经、生殖系统发育异常、低镁血症、高尿酸血症及痛风等多种临床表现是MODY5诊断的重要临床线索。所以,深刻认识该病的临床表现,借助基因检测,可以帮助在临床中对MODY5患者做出正确地诊断,制定合适的治疗方案,并可以对其家族成员进行筛查及遗传咨询。

参考文献

- [1] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29 (3): 254-264.
- [2] Kleinberger J W, Pollin T I. Undiagnosed MODY: Time for action [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15 (12): 110.
- [3] 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): 405-423.
- [4] 黄珊珊, 叶小珍, 杨新怡, 等. 新的肝细胞核因子1 β 基因大片段缺失致青少年的成人起病型糖尿病5型一例 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (1): 90-93.
- [5] Ohara Y, Okada Y, Yamada T, et al. Phenotypic differences and similarities of monozygotic twins with maturity-onset diabetes of the young type 5 [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (4): 1112-1115.
- [6] Omura Y, Yagi K, Honoki H, et al. Clinical manifestations of a sporadic maturity-onset diabetes of the young (MODY) 5 with a whole deletion of HNF1B based on 17q12 microdeletion [J]. *Endocr J*, 2019, 66 (12): 1113-1116.
- [7] Faguer S, Bouissou F, Dumazer P, et al. Massively enlarged polycystic kidneys in monozygotic twins with TCF2/HNF-1 β (Hepatocyte Nuclear Factor-1 β) heterozygous whole-Gene deletion [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50 (6): 1023-1027.
- [8] Lindner T H, Njølstad P R, Horikawa Y, et al. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the Pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1 β [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8 (11): 2001-2008.
- [9] Edghill E L. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 and their related phenotypes [J]. *J Med Genet*, 2005, 43 (1): 84-90.
- [10] 宋璐璐, 帅瑛, 孔晓牧, 等. 肝细胞核因子1 β 基因突变S148L导致中国青少年的成年起病型糖尿病5型表型分析并文献复习 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019 (3): 208-209.

- [11] 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.
- [12] Horikawa Y, Enya M, Fushimi N, et al. Screening of diabetes of youth for hepatocyte nuclear factor 1 mutations: clinical phenotype of HNF1 β -related maturity-onset diabetes of the young and HNF1 α -related maturity-onset diabetes of the young in Japanese [J]. *Diabet Med*, 2014, 31 (6): 721-727.
- [13] Alvelos M I, Rodrigues M, Lobo L, et al. A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure [J]. *Medicine*, 2015, 94 (7): e469.
- [14] Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, associated clinical spectrum, Long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (11): 1436-1443.
- [15] Stenson P D, Mort M, Ball E V, et al. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies [J]. *Hum Genet*, 2017, 136 (6): 665-677.
- [16] Wang C, Fang Q, Zhang R, et al. Scanning for MODY5 gene mutations in Chinese early onset or multiple affected diabetes pedigrees [J]. *Acta Diabetol*, 2004, 41 (4): 137-145.
- [17] Shields B M, Hicks S, Shepherd M H, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? [J]. *Diabetologia*, 2010, 53 (12): 2504-2508.
- [18] Verhave J C, Bech A P, Wetzels J F, et al. Hepatocyte nuclear factor 1beta-Associated kidney disease: More than renal cysts and diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (2): 345-353.
- [19] Bingham C, Bulman M P, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68 (1): 219-224.
- [20] Bingham C. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta [J]. *Nephrol Dial Transplantat*, 2004, 19 (11): 2703-2708.
- [21] Clissold R L, Hamilton A J, Hattersley A T, et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11 (2): 102-112.
- [22] Adalat S, Woolf A S, Johnstone K A, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (5): 1123-1131.
- [23] 彭丽, 孙维巍, 祝捷, 等. 肝细胞核因子1B基因新发突变导致的青少年的成人起病型糖尿病5型一例 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12 (9): 726-728.
- [24] 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.
- [25] Chen Y Z, Gao Q, Zhao X Z, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123 (22): 3326-3333.
- [26] 肖建中. 特殊类型糖尿病非典型表现的认识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (9): 584-586.

(收稿日期: 2021-05-12)