

· 论著 ·

KCNJ11基因新发突变导致的TNDM 1例并文献复习

汪无尽 董国庆* 黄 秒 陆喜燕

南方医科大学附属深圳市妇幼保健院儿科(广东 深圳 518000)

【摘要】目的 报告1例KCNJ11基因突变所致的暂时性新生儿糖尿病(TNDM),为TNDM患儿的早期诊治提供依据。**方法** 对本院2017年11月诊断的一例TNDM患儿的临床特征、相关辅助检查进行分析;对先证者及其父母进行糖尿病相关基因测序。总结既往报道的KCNJ11基因突变致NDM病例的临床资料,分析其临床特点。**结果** 先证者为宫内发育迟缓,在生后发现血糖升高,诊断新生儿糖尿病。口服格列本脲治疗1周后血糖正常,于1岁停药。行糖尿病相关基因检测到KCNJ11基因(NM_000525.3)第1号外显子c.697C>T(p.Glu227Lys)杂合突变,该突变导致胰岛素分泌减少而致病。通过文献复习,NDM患儿除有高血糖,有些还有神经系统表现;早期予磺脲类药物治疗,不仅安全有效,还可预防远期神经系统并发症。**结论** 对出生体重低的新生儿连续监测血糖升高,可疑NDM患儿应早期进行基因检测,早期予磺脲类药物治疗,并需长期随访,警惕复发。

【关键词】新生儿糖尿病;KCNJ11;基因突变;磺脲类药物

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.002

A Novel Mutation in KCNJ11 Gen Causes Temporary Neonatal Diabetes Mellitus:A Case Report and Literature Review

WANG Wu-jin, DONG Guo-qing*, HUANG Miao, LU Xi-yan.

Department of Pediatrics, Affiliated Shenzhen Maternity and Child Health Care Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To report a case of temporary neonatal diabetes mellitus (TNDM) caused by KCNJ11 gene mutation, and to provide evidence for early diagnosis and treatment of children with TNDM. **Methods** The clinical characteristics and laboratory data of a patient with TNDM diagnosed in our hospital in November 2017 were analyzed; the proband and her parents were sequenced for diabetes-related genes. The clinical data of previously reported cases of NDM caused by KCNJ11 gene mutation were summarized, and their clinical characteristics were analyzed. **Results** The proband was diagnosed with intrauterine growth retardation (IUGR) and was diagnosed with neonatal diabetes mellitus. After 1 week of oral glyburide treatment, blood sugar was normal, and the drug was discontinued at 1 year old. Diabetes-related genes detected a heterozygous mutation in exon 1 of KCNJ11 (NM_000525.3) c.697C>T (p.Glu227Lys), which resulted in decreased insulin secretion. Through literature review, in addition to hyperglycemia, some children with NDM also have neurological manifestations; early treatment with sulfonylureas is not only safe and effective, but also prevents long-term neurological complications. **Conclusion** Continuous monitoring of blood glucose levels in neonates with low birth weight. Suspected NDM children should undergo early genetic testing, early treatment with sulfonylureas, and long-term follow-up to be vigilant for recurrence.

Keywords: Neonatal Diabetes Mellitus; KCNJ11; Genic Mutation; Sulfonylureas

新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)是指因循环胰岛素不足或没有胰岛素导致的持续性高血糖症,主要发生在6个月大之前,很少发生在6个月至1岁之间。国外报道其在活产婴儿中的发病率为1:90000~160000^[1-2]。该病可分为:暂时性新生儿糖尿病(temporary neonatal diabetes mellitus, TNDM)和永久性新生儿糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM)。TNDM约占新生儿糖尿病的50%~60%,多于发病数月内自然缓解,约半数以上可于儿童期或青春期复发,较少发生糖尿病酮症酸中毒。NDM是一种罕见的单基因病,造成TNDM的两个主要遗传异常是染色体6q24印迹异常和激活编码ATP敏感性钾(KATP)通道亚基KCNJ11(KIR6.2)和ABCC8(SUR1)的基因突变,少部分由INS、HNF-1 β 等基因异常所致,极少部分原因不明确。在精准医学时代,基因测序技术的巨大进步使得越来越多与已知孟德尔疾病相关的基因得以识别。迄今为止,新生儿糖尿病与至少26个基因的遗传缺陷有关^[3]。现报道1例KCNJ11新发突变导致的暂时性新生儿糖尿病的临床资料,以提高临床医师对此类疾病的认识,争取早诊断、早干预。

1 临床资料

患儿,女,25分钟,因“出生后体重低。”于2017-11-10入

住我院新生儿科。患儿系孕1产1,孕37+6周,顺产出生,羊水清,Apgar评分1分钟、5分钟评10分,出生体重2.19Kg,患儿生后无气促、呻吟、发绀,无吐沫,无抽搐及尖叫。母孕期糖尿病,饮食控制,血糖控制正常。家族中其他人无糖尿病史,无其他遗传性疾病家族史。查体:T 36.2°C,HR136次/分,R42次/分,BP55/28(38)mmHg,神清,反应可,无特殊面容,前囟平软,肤色红润,呼吸平顺,双肺未闻及啰音,心律齐,未闻及杂音,腹软不胀,肝肋下1.0cm,质软,四肢肌张力正常,躯干及四肢未见畸形。诊治经过:入院即予监测血糖、静脉输注糖水、少量喂养;入院第1天监测空腹微量血糖7.0~10.4 mmol/L;停静脉输注糖水,加强喂养,第2天微量血糖7.9~11.6mmol/L;第3天微量血糖8.6~9.1 mmol/L。血清糖7.67mmol/L,胰岛素10.2pmol/L,考虑新生儿糖尿病可能性大。第4天查血气分析大致正常,血脂:总胆固醇:3.64 mmol/L,甘油三酯:1.66 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇:0.75 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇:1.81 mmol/L,载脂蛋白AI:1.03 g/L,载脂蛋白B:0.71 g/L,脂蛋白a:0.1 mg/dL。尿常规正常。空腹胰岛素17.57pmol/L,血糖8.95mmol/L,空腹C肽0.65ng/mL。甲功:总T3 1.57nmol/L,总T4 192.84nmol/L,TSH 6.51mIU/L,FT3 5.38pmol/L,FT4 21.72pmol/L。皮质醇155.6nmol/L。糖尿病相关的抗体:

【第一作者】汪无尽,女,主治医师,主要研究方向:遗传代谢内分泌。E-mail: 41023771@qq.com

【通讯作者】董国庆,男,主任医师,主要研究方向:遗传代谢内分泌。E-mail: szdonggq@163.com

均阴性。胃肠道彩超、头颅、心脏彩超、腹部彩超、胰腺、肾上腺彩超未见明显异常。并运用Sanger测序技术对先证者及其父母进行糖尿病相关基因测序。其后数天微量血糖6.5~14.3 mmol/L, 患儿易饥饿, 体重不增, 临床诊断暂时性新生儿糖尿病, 于第14天予口服格列本脲 0.05mg/kg/次, q12h, 血清糖4.46mmol/L, 监测微量血糖1.7~13.2 mmol/L。每日监测空腹微量血糖见图1, 根据血糖调整格列本脲用量, 最后一次格列本脲改为0.02mg/kg/次, Q8h, 连续监测血糖正常5天予出院。生后1个月基因回报: 糖尿病相关基因检测到KCNJ11基因(NM_000525.3)第1号外显子c.697C>T(p.Glu227Lys)杂合突变, 该突变导致胰岛素分泌减少而致糖尿病。再次证实本例的临床诊断。出院后定期门诊随访, 定期复查肝肾功能正常, 无呕吐、腹

泻等不良反应, 于1岁停格列本脲, 2岁、3岁、4岁随访, 其血糖、胰岛素、C肽、糖化血红蛋白正常, 评估发育情况及言语、认知、运动功能, 与同龄儿相仿。

总结该病例临床特点: (1)母孕期糖尿病; (2)患儿出生体重低; (3)患儿发病年龄小, 出生1天就发现血糖升高; (4)血糖升高持续时间长, 超过2周; (5)血糖升高时胰岛素、C肽水平均降低, 表明胰岛β细胞功能差; (6)甲状腺功能、肾上腺功能正常, 糖尿病相关抗体阴性; (7)口服磺脲类降糖药物治疗有效; (8)糖尿病能自发缓解, 胰岛β细胞功能可以自行恢复, 而临床上可排除感染、缺血缺氧、颅内出血等应激、持续输入葡萄糖、口服激素等所致的高血糖。最后基因KCNJ11回报进一步证实NDM。

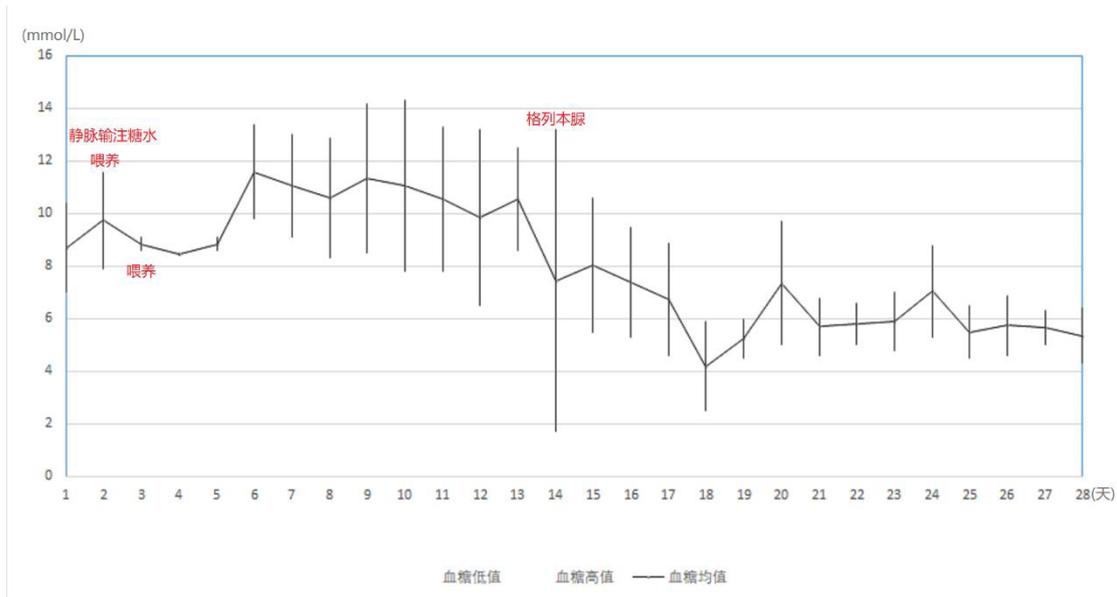


图1 血糖变化图

2 讨论

KATP通道是调节胰岛素分泌的关键因素。2004年报道了第一例KATP通道功能获得性突变的NDM。当编码胰岛β细胞KATP通道的基因杂合突变时, 导致胰岛素无法正常释放, 从而导致糖尿病的发生^[4]。KCNJ11、ABCC8基因突变会使KATP通道的代谢敏感性减弱或消失, 使部分通道异常开放, 导致胰岛素分泌障碍^[5], 引起PNDM或TNDM。近一半的NDM病例是由KCNJ11和突变引起的, 大约31%的病例是由于KCNJ11突变, 而13%是由于ABCC8突变。与PNDM相比, TNDM患儿发病年龄小, 宫内发育迟缓的发生率较高, 血糖升高程度更轻, 较少合并糖尿病酮症酸中毒, 胰岛素治疗剂量相对较低, 治疗后可缓解, PNDM则终生无缓解倾向^[6]。本例患儿母孕期糖尿病, 足月儿, 但患儿非巨大儿、生后无低血糖, 而是出生体重低, 生后第一天即出现血糖升高, 不予静脉输注糖水, 常规喂养血糖仍偏高, 但程度不严重, 呈轻中度升高, 无酮症酸中毒, 临床排除无感染、缺血缺氧、颅内出血等应激所致一过性血糖升高, 母妊娠期及患儿生后未口服激素类升糖药, 连续监测14天血糖升高, 于口服磺脲类药物血糖控制正常, 1岁左右糖尿病缓解, 无需终身用药, 临床诊断暂时性新生儿糖尿病是明确的, 与既往研究一致。

KATP除了分别在胰腺, 还分布于中枢神经系统及骨骼肌、心肌等组织。KCNJ11突变相关NDM除高血糖外, 还可出现其他表现如发育延迟、惊厥、注意力障碍等一系列神经发育障碍, 尤其是PNDM^[7]。有研究表明, KCNJ11基因突变的NDM患儿中约30%伴有神经系统异常(注意力不集中、多动、睡眠障碍、自闭症等)^[8]。KATP通道突变诱导高血糖的机制已得到充分研究。然而, 在NDM患者中观察到的神经系统特征发展的潜在机制尚不清楚。

Carmody等研究全球KCNJ11病人的神经心理学和行为功能, 将KCNJ11突变的NDM患儿与其同胞正常人的神经发育情况进行对照, 发现发育正常的NDM患儿在时空管理、计划、组织、策略、关注、记忆细节等方面存在执行困难, 这种神经发育异常是遗传性异常, 而非糖尿病本身引起^[10]。本例患儿为KCNJ11第1号外显子c.697C>T(p.Glu227Lys)杂合突变, 为新发突变, 目前未见发育迟缓、神经系统异常, 有可能是目前尚未表现, 也可能是评估不够全面, 临床需要更加精准评估方法。

KCNJ11基因不同突变位点可导致一系列连续的、不同轻重的糖代谢异常, 除了NDM, 还包括MODY13、2型糖尿病、婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症^[11]。而多项研究结果显示, 即使KCNJ11基因同一位点发生相同或不同类型突变, 所导致的糖尿病轻重程度也存在较大差异。王彤等报道, KCNJ11 R50Q突变导致TNDM, 而R50P突变则表现为PNDM^[12]。此外, 同为R201H突变患者, 可表现为单纯PNDM, 可也出现更加严重的iDEND综合征; V59M突变患者也分别表现为iDEND综合征和单纯PNDM两种不同的临床表型。中国学者报道即使是同一突变基因型在表型和对治疗的反应上也有差异^[13]。因此, 临床医生在解读相关基因报告时, 经常会有疑惑, 但所有的基因报告一定要结合临床, 必要时可进行相关实验室检查来辅助解读, 而且治疗也是因人而异。

KCNJ11/ABCC8基因突变相关的NDM在诊断的早期可予大剂量磺脲类药物(sulfonylureas, SUs)治疗, SUs可促进KATP的关闭进而促进胰岛素分泌, 且SUs对中枢神经系统症状也有改善作用。在DEND综合征患者SUs治疗后, 观察到脑血流增加^[14], 这表明SUs对大脑有影响, SUs对运动功能的改善可能是小脑功能改善所致, 然而, 需要进一步建议来证实。Docherty LE等

计,从诊断糖尿病到确诊NDM中间有大概10周的间隔,考虑到延迟治疗的神经认知效应,可尝试在基因结果回报以前即开始SUs治疗,对于SUs治疗有效的NDM患者来说,且不增加低血糖风险^[15]。Carmody D等也报道在获得基因检测结果之前,磺脲类药物治疗是安全的,并且在新生儿糖尿病患者中通常是成功的;因此,可以考虑住院期间可予磺脲类药物进行经验性治疗^[16]。然而,获得基因诊断仍然是为长期管理和预后提供信息的必要条件。越南学者报道的第一个具有KCNJ11突变的NDM患者的病例系列,证明SUs在短期内对NDM患者是安全的,并且比胰岛素治疗更有效,与迄今为止的所有研究一致,并提出加强基因检测对NDM的重要性。国外学者多报道90%以上的KATP通道基因突变的NDM患者可成功转入口服SUs治疗,中国学者对中国西南地区的NDM的研究报道75%的KATP通道基因突变患者可以完全或部分转入口服SUs治疗^[13]。大量文献证实磺脲类药物治疗有效性及安全性。Bowman P等通过多中心、国际队列研究发现,从诊断为KCNJ11所致的PNDM即予大剂量SUs治疗,证实这种疗法安全且高效,副作用小,可维持良好的血糖控制至少10年^[17]。有文献提到磺脲类药物的少许副作用,如腹泻、牙釉质着色,但不严重,不需停药,可继续口服SUs物治疗。以上文献证实本例患儿的治疗是正确、安全、有效的。

造成TNDM的两个主要遗传异常是染色体6q24印迹异常和激活编码ATP敏感性钾(KATP)通道亚基KCNJ11(KIR6.2)和ABCC8(SUR1)的基因突变^[19]。Busiah K等前瞻性调查了1995年至2010年间转诊至法国新生儿糖尿病研究组的20个国家的174名患者,发现89名(51%)患者的TNDM缓解的中位年龄为17周;复发很常见,6q24异常组与KATP通道亚基基因突变组之间没有差异^[9]。Le Bourgeois F报道在27名TNDM参与者中,24名(89%)在中位年龄13.8岁时糖尿病复发,随后没有缓解。复发的最大年龄为45.5岁(KCNJ11突变 p.Gln179Lys)。复发的17名女性中的15名(89%)到了出现初潮的年龄,7名男性中有2名(38%)到了睾丸发育成熟的年龄,复发年龄与青春年龄呈正相关,从初潮到复发的中位时间为0.6年;复发率与遗传亚型无关^[19],这与Busiah K等的报道一致。也有文献报道进入缓解期的患者中,高达86%的患者在进入青春期时会出现糖尿病复发^[1]。这提示我们定期随访的重要性,尤其是青春期前或青春期的患儿需密切监测血糖、胰岛素、C肽等指标,及时发现复发病例,早期给予干预。

NDM常于生后6个月内发病,临床表现常不典型,血糖升高,而血糖升高水平有较大差异,给临床诊断带来困难。目前尚无相关指南,多以血糖大于7 mmol/L作为新生儿高血糖症的诊断标准。当新生儿出现胰岛素依赖性高血糖,血糖水平持续大于13.9 mmol/L而没有其他原因如外源性葡萄糖给药增加、感染、应激以及药物作用时,可能发生NDM^[20]。因NDM临床表现无特异性,需及时完善实验室检查及基因检测而明确诊断,基因结果还可以指导治疗。新生儿糖尿病基因未回报前可实验性应用磺脲类药物降糖治疗,预防远期神经心理功能发育异常;定期监测血糖、评估神经心理和发育情况,及时给予干预,提高人口生存质量。

参考文献

[1] Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, et al. Neonatal diabetes mellitus [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 540-718.
 [2] Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 355-364.

[3] Nicolaides NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Marketou N, et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020, 57 (8): 522-531.
 [4] Shimomura K, Maejima Y. KATP Channel mutations and neonatal diabetes [J]. *Intern Med*, 2017, 56 (18): 2387-2393.
 [5] Pipatpolkai T, Usher S, Stansfeld PJ, et al. New insights into KATP channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 378-393.
 [6] 赵雪, 顾伟. 新生儿糖尿病基因突变相关研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46 (12): 869-873.
 [7] 赵雪. 新生儿糖尿病基因突变相关研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, (12): 869-873.
 [8] Landmeier KA, Lanning M, Carmody D, et al. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18 (7): 518-523.
 [9] 梅慧芬, 李秀珍, 林云婷, 等. 新生儿糖尿病48例临床特征及分子遗传学分析 [J]. *广东医学*, 2021, 42 (8): 924-930.
 [10] Carmody D, Pastore AN, Landmeier KA, et al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls [J]. *Diabet Med*, 2016, 33 (10): 1380-1386.
 [11] 何斌斌, 李霞, 周智广. KCNJ11基因突变导致的不同类型糖代谢异常 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12 (7): 562-566.
 [12] 王彤, 于森, 卢超霞, 等. 13例ATP敏感性钾通道基因突变所致新生儿糖尿病的分子遗传学及临床特征分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9 (6): 350-355.
 [13] Cao L, He Y, Huang Q, et al. Clinical features and partial proportional molecular genetics in neonatal diabetes mellitus: a retrospective analysis in southwestern China [J]. *Endocrine*, 2020, 69 (1): 53-62.
 [14] Fendler W, Drozd I, Pietrzak I, et al. Switching to sulphonylureas in children with iDEND syndrome caused by KCNJ11 mutations results in improves cerebellar perfusion [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (8): 2311-2316.
 [15] Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (4): 758-762.
 [16] Carmody D, Bell CD, Hwang JL, et al. Sulphonylurea treatment before genetic testing in neonatal diabetes: pros and cons [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12): 2709-2714.
 [17] Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulphonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (8): 637-646.
 [18] Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, et al. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184 (4): 575-585.
 [19] Le Bourgeois F, Beltrand J, Baz B. Long-term follow-up study group. Long-term metabolic and socioeducational outcomes of transient neonatal diabetes: a longitudinal and cross-sectional study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (6): 1191-1199.
 [20] 吴丹. 新生儿糖尿病的诊治进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18 (3): 221-223.

(收稿日期: 2023-04-25)
 (校对编辑: 江丽华)