

B 淋巴细胞激酶基因突变致青少年发病的成人糖尿病 11 型一家系

周巧利 顾威

南京医科大学附属儿童医院内分泌科 210008

通信作者:顾威,Email:guwei154@163.com



扫码阅读电子版

【摘要】 对南京医科大学附属儿童医院诊治的 1 例 B 淋巴细胞激酶(*BLK*) 基因突变致青少年发病的成人糖尿病 11 型(MODY11) 患儿的临床资料进行回顾性分析,对其家系进行糖尿病调查。先证者,男,13 岁,因“发现高血糖 0.5 年”入院,病初当地医院诊断为 1 型糖尿病。查体:身高 169.2 cm,体质量 65.5 kg,体质量指数 22.9 kg/m²,体型偏胖,无黑棘皮。实验室检查:空腹血糖 11.79 mmol/L,空腹胰岛素 18.05 mmol/L,空腹 C 肽 1.12 mmol/L,糖化血红蛋白 12.0%,糖尿病相关自身抗体均阴性。该家系连续 4 代共 11 例糖尿病患者,其中 8 例使用胰岛素治疗,3 例口服降糖药物治疗。先证者及其父母采用全外显子基因测序,发现先证者及其母亲 *BLK* 基因第 9 外显子杂合突变(c.809C>T),导致氨基酸改变 p.T270M(苏氨酸>蛋氨酸)。MODY 临床容易被误诊为 1 型或 2 型糖尿病。MODY11 的病例较罕见,临床多表现为超重或肥胖,血清胰岛素分泌相对不足,常需要胰岛素治疗。

【关键词】 青少年发病的成人糖尿病;B 淋巴细胞激酶基因;家系

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20191117-01141

Maturity-onset diabetes of the young 11 caused by B lymphocyte kinase mutation in a family

Zhou Qiaoli, Gu Wei

Department of Endocrinology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Gu Wei, Email: guwei154@163.com

【Abstract】 The clinical data of a patient with maturity-onset diabetes of the young 11 (MODY11) caused by B lymphocyte kinase(*BLK*) gene mutations in Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University were retrospectively analyzed. The diabetes mellitus epidemiologic investigation was carried out on the patient's family. The 13-year-old boy was diagnosed with type 1 diabetes at the local hospital 6 months ago. Physical examination showed that he was 65.5 kg in weight, 169.2 cm in height and 22.9 kg/m² in the body mass index. He was overweight without acanthosis nigricans. Laboratory measurements revealed fasting blood glucose 11.79 mmol/L, fasting insulin 18.05 mmol/L, and fasting C-peptide 1.12 mmol/L. The glycosylated hemoglobin was 12.0%, while the islet antibodies were all negative. Among 4 consecutive generations of this family, 11 members presented with diabetes, 8 cases of who were treated with insulin and 3 cases with oral hypoglycemic drugs. The whole exome sequencing identified a heterozygous mutation in exon 9 of *BLK* (c.809C>T) in this patient and his mother. This mutation caused the amino acid change p.T270M (threonine>methionine). Many cases of MODY are misdiagnosed as either type 1 diabetes or type 2 diabetes. MODY11 is rare, mostly characterized by overweight or obesity, insufficient serum insulin secretion and commonly insulin dependence.

【Key words】 Maturity-onset diabetes of the young; B lymphocyte kinase gene; Pedigree

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20191117-01141

青少年起病的成人糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)是一种单基因遗传性糖尿病,其临床特点为常染色体显性遗传、发病早(通常在 25 岁以前)、无胰岛 β 细胞自身免疫和胰岛素抵抗^[1]。迄今为止,已发现 14 个基因致病变异可引起 MODY1~14 亚型(*HNF4A*、*GCK*、*HNF1A*、*IPF1*、*NNF1B*、*NEUROD1*、*KLF11*、*CEL*、*PAX4*、*INS*、*BLK*、*ABCC8*、*KCNJ11* 和 *APPL1*)。这些基因在胰岛 β 细胞发育或胰岛素分泌功能上发挥重要作用^[2]。2009 年, Borowiec 等^[3]研究确定了 MODY11 由 B 淋巴细胞激酶(*BLK*) 基因突变所致,是 MODY 中较为罕见的一种亚型^[4]。目前国内仅有 1 个 MODY11 家系报道^[4]。根据人类基因突变数据库(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)数据,已发现 11 个 *BLK* 基因突变引起 MODY11。本研究报道 1 例在南京医科大学附属儿童医院确诊为 MODY 11 型患儿的临床特点及基因分析,进一步提高临床医师对单基因糖尿病 MODY 11 型的认识和诊断水平。

1 临床资料

先证者,男,13 岁,因“发现高血糖 0.5 年”入院。0.5 年前患儿因“口干、多饮、多尿 7 个月”于当地医院就诊,空腹血糖为 13.56 mmol/L,糖化血红蛋白 13.4%,当地医院诊断为 1 型糖尿病,予胰岛素皮下注射控制血糖。患儿未规范糖尿病运动饮食及血糖监测,血糖控制不佳。患儿系第 1 胎,第 1 产,足月剖宫产,出生体质量 3.5 kg。患儿既往体健,生长发育与健康同龄儿相仿。父母非近亲婚配。家系调查见图 1。该家系 4 代 63 人,现存家系成员 57 人,明确糖尿病患者 11 例(Ⅱ1,Ⅱ3,Ⅱ5,Ⅱ7,Ⅱ9,Ⅱ12,Ⅲ1,Ⅲ7,Ⅲ17,Ⅲ26,Ⅳ13),其中男 4 例,女 7 例。Ⅱ1 和 Ⅱ2 糖尿病病史不详,其中 Ⅱ1 在 50 岁左右时去世(具体病因不详)。Ⅲ1、Ⅲ3、Ⅲ5、Ⅲ7 和 Ⅲ9 在 30~45 岁时诊断为糖尿病,其中 Ⅲ3 和 Ⅲ5 使用胰岛素治疗,Ⅲ5、Ⅲ7 和 Ⅲ9 均口服降糖药治疗。Ⅲ1 和 Ⅲ5 在 65 岁左右时因尿毒症去世,Ⅲ3 在 70 岁左右因急性脑梗死去世。患儿外公(Ⅲ12)目前 63 岁,44 岁诊断为糖尿病,目前胰岛素皮下注射控制血糖。Ⅲ1 在

图 1 青少年起病的成人糖尿病 II 型患儿家族中患糖尿病家系谱图

Figure 1 Pedigree of the family with diabetes

40 岁左右诊断为糖尿病,胰岛素治疗,50 岁左右死于尿毒症。III7 和 III17 分别在 50 岁、30 岁时被诊断为糖尿病,目前均使用胰岛素治疗。患儿母亲(III26)39 岁,29 岁因“口干、多饮、多尿”诊断为糖尿病,口服降糖药物 4 年,后改为胰岛素控制血糖。先证者(IV13)体格检查:血压 122/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高 169.2 cm,体质量 65.5 kg,体质量指数 22.9 kg/m²,神志清,精神佳,体型偏胖,无黑棘皮,甲状腺无肿大,心音有力,未闻及明显病理性杂音,腹软,肝脾未触及肿大,阴茎长 4.5 cm,睾丸容积 10 mL,四肢无畸形,双下肢无水肿。

辅助检查:空腹血糖 11.79 mmol/L(正常值 3.8~7.0 mmol/L),空腹胰岛素 18.05 mmol/L(参考值 2.60~15.00 mmol/L),空腹 C 肽 1.12 mmol/L(参考值 0.36~1.47 mmol/L)。糖化血红蛋白 12.0%(正常值 4%~6%)。糖尿病相关自身抗体:谷氨酸脱羧酶自身抗体、胰岛素抗体及胰岛细胞抗体均阴性。尿常规:尿葡萄糖++++,尿酮体阴性,尿蛋白阴性。血常规、肝肾功能、血脂、肾上腺皮质激素、甲状腺功能及胰高血糖素水平均正常。腹部 B 超显示脂肪肝。征得知情同意后,抽取先证者及其父母的静脉血 2 mL,用 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技公司,DP304)提取全基因组 DNA。送检全外显子组基因测序,然后运用 Sanger 测序对患儿发现的突变点进行家系(患儿父母)验证。

本研究通过医院医学伦理委员会批准(批准文号:202004033-1),患儿及监护人均知情同意,并签署知情同意书。

基因测序发现患儿 *BLK* 基因第 9 外显子存在 c.809C>T 杂合突变,c.809C>T 突变使得所编码蛋白的第 270 位氨基酸由苏氨酸突变为蛋氨酸(p.T270M)。Sanger 测序家系验证结果显示患儿及母亲均携带此突变,患儿父亲无此突变(图 2)。利用 Provean (<http://provean.jcvi.org/>),SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>),PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>),Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) 4 种软件对突变的危害性进行预测,Provean 预测结果为“deleterious”,SIFT 为“tolerated”,PolyPhen-2 为“probably pathogenic”,Mutation Taster 为“disease causing”,可见 p.270 位的苏氨酸被蛋氨酸替代可能是有害的,因而预测 p.T270M 突变是致病性突变。对 6 个物种相应 *BLK* 进行保守性比对,结果表明 p.T270M 在物种间高度保守。

入院后予患儿胰岛素联合口服二甲双胍控制高血糖。采用基础联合餐时大剂量胰岛素治疗方案(门精胰岛素+甘精胰岛素),胰岛素治疗总剂量为 42 U,约 0.64 U/kg,基础胰岛素用量约占 43%,二甲双胍剂量为 250 mg/次,3 次/d。出院后患儿依从

性极差,未规律监测血糖,常有遗漏胰岛素注射或二甲双胍口服治疗。1 年后于南京医科大学附属儿童医院门诊复诊,复查糖化血红蛋白 11.8%,空腹血糖 9.95 mmol/L,空腹胰岛素 12.28 mmol/L,空腹 C 肽 1.03 mmol/L。

图 2 青少年起病的成人糖尿病 II 型患儿及其父母 *BLK* 基因 Sanger 测序图和保守性分析 A:患儿与其母亲存在 *BLK* 基因第 9 外显子 c.809C>T 杂合突变(箭头示突变位置),患儿父亲正常,无此突变;B:对 6 个物种相应 *BLK* 进行保守性比对,p.T270M 在物种间高度保守

Figure 2 Sanger sequencing to confirm variants of the *BLK* gene A:the arrows indicate mutation sites. The sequence analysis of the patient demonstrated a C to T substitution (c.809C>T) in exon 9. The mother of the patient was heterozygous for the same mutation;B:According to the conservation comparison of *BLK* of six species,p.T270M was highly conservative among species

2 讨论

MODY 是较常见的单基因型糖尿病,占有类型糖尿病的 2%~5%^[5]。MODY 亚型的临床表现具有异质性,易被误诊为 1 型或 2 型糖尿病^[6],约 90% 的 MODY 未被基因诊断明确,使得 MODY 发病率被低估^[7-8]。MODY 最常见的亚型是 *HNF1A*-MODY3 (30%~65%)、*GCK*-MODY2 (30%~50%)、*HNF4A*-MODY1 (5%~10%)和 *HNF1B*-MODY5 (1%~5%)。不同的 MODY 亚型治疗方案及预后也不尽相同^[9]。*GCK* 基因突变(MODY2)患者通常不需要药物治疗,通过饮食及运动管理可以维持稳定血糖,慢性并发症较少见;*KCNJ11*-MODY13 或 *ABCC8*-MODY12 患者通常使用大剂量磺脲类药物而不是胰岛素治疗;而 *HNF1A* 或 *HNF4A* 突变患者的 β 细胞功能障碍进展缓慢,低剂量磺脲类药物治疗效果良好^[10]。因此,对 MODY 等单基因型糖尿病进行精确的分子遗传学诊断有重要意义^[11]。

BLK 基因位于人类染色体 8p23.1,含 13 个外显子,编码 505 个氨基酸。*BLK* 基因编码原癌基因 Src 家族的一种非受体酪氨酸激酶,主要在 B 淋巴细胞受体信号传导和 B 淋巴细胞发育中发挥作用。*BLK* 也通过上调胰腺 β 细胞转录因子如 *PDX1* 和 *NKX6.1* 表达,促进葡萄糖刺激胰岛素的合成和分泌。2009 年,

Borowiec 等^[3]首次报道了 *BLK* 基因错义突变 (c. 211G > A, A71T) 导致 MODY11, 至今报道了 11 个 *BLK* 基因致病突变与 MODY11 有关, 均为错义突变^[3,4,7,12-15] (表 1)。本例患儿存在 *BLK* 基因 c. 809C > T 杂合突变, 欧洲人群报道 1 例 MODY11 患者存在同一突变^[14], 国内尚未发现 *BLK* 基因 c. 809C > T 突变。

表 1 MODY11 的 *BLK* 基因突变

Table 1 *BLK* gene mutations causing MODY11

序号	核苷酸改变	氨基酸改变	文献
1	c. 107C > T	P36L	[4]
2	c. 197T > C	L66P	[7]
3	c. 211G > A	A71T	[4]
4	c. 338T > G	V113G	[15]
5	c. 392G > A	R131Q	[14]
6	c. 809C > T	T270M	[14]
7	c. 901G > A	A301T	[7]
8	c. 907G > T	V303P	[7]
9	c. 1252G > A	V418M	[13]
10	c. 1336C > G	R466G	[12]
11	c. 1351G > A	G451S	[7]

注: MODY11: 青少年起病的成人糖尿病 11 MODY11: maturity-onset diabetes of the young 11

BLK-MODY11 的病例较为罕见, 临床多表现为超重或肥胖, 血清胰岛素分泌相对不足, 并可同时合并系统性红斑狼疮。本例患儿发病时外院初步诊断为 1 型糖尿病。类似地, Johnson 等^[7]在 667 例 1 型糖尿病儿童基因检测中发现 5 例 MODY11。本研究该家系 4 代 11 例发生糖尿病, 男女均有累及, 符合常染色体显性遗传; 发病年龄 13 ~ 45 岁。本例患儿临床特点为青少年起病, 体型偏胖, 无黑棘皮, 需要胰岛素控制血糖。先证者基因突变位点同其母亲, 均为 *BLK* 基因第 9 外显子 c. 809C > T 杂合突变, 但先证者糖尿病发病年龄提前。本例患儿超重, 研究显示 MODY11 肥胖患病率高于其他亚型的 MODY 患者, 体质量增加可能是 *BLK* 基因变异引起 β 细胞异常转化为糖尿病的必要条件^[3]。

本研究先证者临床表现为青少年起病, 体型胖, 无黑棘皮, 需要胰岛素控制血糖。病初被诊断为 1 型糖尿病, 通过基因突变分析明确为 *BLK* 基因 c. 809C > T 突变引起的 MODY11。二代测序技术的发展有利于糖尿病的精准分型, 对 MDOY 的诊断、治疗、预后判断及遗传咨询有重要价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1047-1056. DOI: 10. 2147/DMSO. S179793.

[2] Flannick J, Beer NL, Bick AG, et al. Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian

form of diabetes [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (11): 1380-1385. DOI: 10. 1038/ng. 2794.

[3] Borowiec M, Liew CW, Thompson R, et al. Mutations at the *BLK* locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (34): 14460-14465. DOI: 10. 1073/pnas. 0906474106.

[4] 刘方超, 王芳, 钮恩静, 等. 一例青少年发病的成人糖尿病 (MODY-11) 新位点突变报道 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34 (8): 696-698. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 08. 013.

Liu FC, Wang F, Niu EJ, et al. A novel gene mutation in maturity-onset diabetes of the young (MODY-11): case report [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2018, 34 (8): 696-698. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 08. 013.

[5] Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, et al. Clinical utility gene card for: maturity-onset diabetes of the young [J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22 (9): 14. DOI: 10. 1038/ejhg. 2014. 14.

[6] Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in *HNF1A*, *HNF4A*, and *glucokinase*: results from the SEARCH for diabetes in youth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (10): 4055-4062. DOI: 10. 1210/je. 2013-1279.

[7] Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, et al. Comprehensive genetic screening: the prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20 (1): 57-64. DOI: 10. 1111/pedi. 12766.

[8] Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? [J]. *Diabetologia*, 2010, 53 (12): 2504-2508. DOI: 10. 1007/s00125-010-1799-4.

[9] Vaxillaire M, Froguel P, Bonnefond A. How recent advances in genomics improve precision diagnosis and personalized care of maturity-onset diabetes of the young [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19 (9): 79. DOI: 10. 1007/s11892-019-1202-x.

[10] Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75 (4): 422-426. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2011. 04049. x.

[11] Firdous P, Nissar K, Ali S, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 253. DOI: 10. 3389/fendo. 2018. 00253.

[12] 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.

[13] Doddabelavangala MM, Chapla A, Hesarghatta SA, et al. Comprehensive maturity onset diabetes of the young (MODY) gene screening in pregnant women with diabetes in India [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0168656. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0168656.

[14] Brahm AJ, Wang G, Wang J, et al. Genetic confirmation rate in clinically suspected maturity-onset diabetes of the young [J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40 (6): 555-560. DOI: 10. 1016/j. jcjd. 2016. 05. 010.

[15] Pezzilli S, Ludovico O, Biagini T, et al. Insights from molecular characterization of adult patients of families with multigenerational diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (1): 137-145. DOI: 10. 2337/db17-0867.

(收稿日期: 2019-11-17)

(本文编辑: 单卫华)