

• 病例报告 •

ABCC8 基因变异致先天性高胰岛素血症 1 例
并文献复习

王晓璐, 姜娟, 李艳红, 姜林燕, 吕勤, 杨挺

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.035

【中图分类号】 R722 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1520-03

先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulinemia, CHI)是导致新生儿时期顽固性低血糖的一类重要疾病,它是一种常染色体显性/隐性遗传疾病,其临床表现为严重的、持续的、反复的低血糖,25%~50%的CHI患儿可留有不同程度的脑损伤^[1]。本文通过回顾 1 例由 ABCC8 基因变异致 CHI 患儿的临床资料,并进行相关文献复习,现报道如下。

1 病例

患儿,女,入院年龄 14 d, G₁P₁, 胎龄 37⁺₆ 周,剖宫产出生于外院,出生体质量 4 480 g,羊水、胎盘无殊,脐带螺旋,无胎膜早破,1 min Apgar 评分 9 分,5 min Apgar 评分 10 分。出生后因“气促、呻吟伴口吐泡沫 30 min”收入当地医院 NICU,测随机血糖 0.9 mmol/L,拟诊断:新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎、新生儿低血糖症、巨大儿。予“无创呼吸机辅助通气、鼻导管吸氧”呼吸支持;“阿莫西林克拉维酸钾”静脉滴注,监测血糖。因常规糖速下血糖不稳定,予 PICC 置管,结合静脉高营养支持及氢化可的松等治疗维持血糖稳定,8%糖奶开奶,逐渐增加肠内营养量,逐步下调静脉营养量及糖速。住院治疗 14 d 后,患儿仍有低血糖发作,遂转入宁波大学附属妇女儿童医院进一步治疗。

入院时体温 36.7℃,心率 116 次/min,呼吸 48 次/min,血压 80/50 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),经皮氧饱和度 98%,体质量 5 660 g,觉醒状,神志清醒,精神反应一般,面色尚红润,无特殊面容,呼吸平稳,前囟平软,两肺未闻及啰音,心前区闻及 III/6 级杂音,腹部查体

无殊,四肢肌张力正常,原始反射均引出,末梢温,左足稍外翻。随机微量血糖 2.2 mmol/L。血清葡萄糖 2.2 mmol/L,血清胰岛素 88.76 uIU/ml,血清皮质醇 25.17 μg/dl,β-羟丁酸 0.07 mmol/L,血常规、尿粪常规、电解质、肝肾功能、甲状腺功能及促肾上腺皮质激素(ACTH)均未见明显异常。肝胆胰脾肾及腹腔包块 B 超未见明显异常;心脏彩色多普勒超声示卵圆孔型房间隔缺损 7.9 mm,室间隔缺损(膜周型)5.2 mm,左室射血分数(LVEF)63%,左室缩短分数(LVFS)33%;头颅 MRI 平扫未见明显异常;双耳听性脑干反应正常;遗传代谢病检测氨基酸和酰基肉碱谱无异常。家族史:母亲孕期合并妊娠期糖尿病,需胰岛素皮下注射控制血糖,外祖母亦有糖尿病史,现胰岛素治疗中,余家族史无殊。临床诊断:CHI、巨大儿、房间隔缺损、室间隔缺损。

采集患儿及其父母亲 EDTA 抗凝血各 2 ml 送检进行全外显子基因检测,结果显示:发现受检患儿 ABCC8 基因上的 1 个杂合错义变异 c.4432G>A:p.G1478R,遗传自母亲。后续患儿外婆的基因点位验证中也在 ABCC8 基因的 c.4432G>A:p.G1478R 位点处检出该位点杂合变异见图 1。该变异为罕见变异,gnomAD 数据库中东亚人群频率为 0。

入院后予静脉营养支持(糖速 7.5 mg·kg⁻¹·

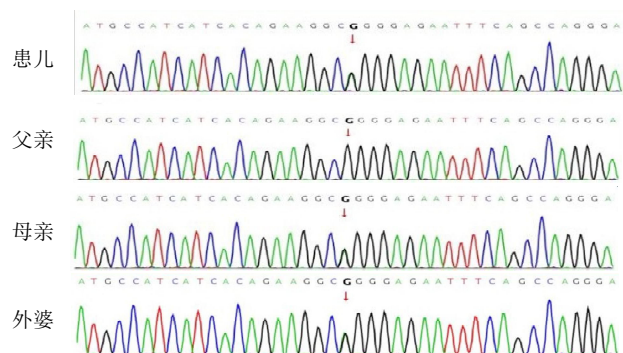


图1 患儿及父母、外婆 ABCC8 基因测序图

基金项目: 宁波市重点学科儿科学(2022-B17)

作者单位: 315012 宁波,宁波大学附属妇女儿童医院(王晓璐、姜娟、李艳红、姜林燕、吕勤);宁波市医疗中心李惠利医院(杨挺)

通信作者: 吕勤, Email: artose@sina.com

min^{-1}), 配合 8% 糖奶喂养, 后逐渐增加糖奶浓度至 10%, 并逐步减少静脉营养中的糖速(最低糖速降至 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 监测快速血糖波动于 $1.8 \sim 5.1 \text{ mmol/L}$ (进奶前)。经常规治疗无效后, 予二氮嗪口服, 起始剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 3 次口服, 逐渐加量, 最终 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 3 次口服, 监测患儿血糖波动于 $3.3 \sim 4.8 \text{ mmol/L}$ 。病情稳定后予带药出院, 出院后 1 月门诊随访患儿血糖在正常范围内, 目前患儿生长发育与同龄儿相当。

本研究获得宁波大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会批准, 豁免/免除签署知情同意书。

2 讨论

CHI 是新生儿期导致顽固性低血糖发生的常见原因之一^[2], 是由于胰腺 β 细胞功能失调, 导致胰岛素持续释放从而使血胰岛素水平不适当增高, 最终导致低血糖的一组疾病, 国外发病率为 $1/50\,000 \sim 1/30\,000$ ^[3]。本病在新生儿期即出现严重的、持续的低血糖, 最终导致不可逆的脑损伤, 甚至可能导致死亡^[4], 其后遗症率可高达 25%~50%, 因此早期识别和治疗对此类患儿的预后至关重要。

目前已知与 CHI 的发病相关的基因突变有 16 种^[5], 其中 ABCC8 和 KCNJ11 导致 KATP 通道基因突变的 CHI 最常见, 占 40%~45%, 往往表型也最为严重^[6-8]。

ABCC8 为编码磺脲受体 1(SUR1)蛋白的基因, 位于染色体 11p15.1, 它编码腺苷三磷酸敏感的钾通道(KATP)亚单位 SUR1, 该基因的异常导致钾离子通道发生异常, 使胰岛 β 细胞不受调控, 从而最终导致胰岛素分泌异常。ABCC8 基因异常导致的 CHI 多起病于新生儿期, 往往起病隐匿、缺乏特异性且病情重, 仅少数在婴儿期起病, 目前报道的资料完善的 51 例由 ABCC8 基因异常导致 CHI 的患者中^[9-25], 新生儿期起病 44 例(86.3%), 1~6 月龄起病 5 例(9.8%), 6 月龄后起病 2 例(3.9%)。其典型症状为低血糖。在急性期主要表现为面色苍白、哭闹、嗜睡及体温不升等, 重者可出现惊厥发作甚至危及生命或留有不同程度神经系统损害表现, 也有部分可能没有任何临床症状。但早发的年龄和高的出生体质量是本病严重程度的重要指标^[26]。相关文献报道^[27-28]

即使在同一家族内其临床症状亦可轻重不一, 出现临床症状的时间也有明显的差异, 亦有 ABCC8 基因外显子的突变导致成年发病糖尿病的临床案例。本病例的患儿的母亲及外祖母均监测到了相关变异基因, 但以往均无高胰岛素血症或低血糖病史, 仅表现为成年后糖尿病, 且均需胰岛素治疗控制血糖, 可见即使是同一基因突变在不同的患者身上亦有不同的临床表现^[29-31]。

目前国外大多数中心要求血糖安全目标下限保持在 $3.3 \sim 3.8 \text{ mmol/L}$ ^[32]。而我国 CHI 低血糖诊治专家共识(2022)推荐血糖控制安全目标为在正常喂养或鼻饲间隔情况下, 指尖血糖控制在 $> 3.3 \sim 3.5 \text{ mmol/L}$ ^[33]。对于慢性期的治疗, 该专家共识推荐药物治疗和手术治疗。一线药物为二氮嗪, 是一种 KATP 通道开放剂。徐茜面等^[34]研究发现在显性遗传患者中若由母系遗传杂合突变所致的患儿往往症状较轻, 二氮嗪治疗有效; 而由父系遗传患儿多起病较早, 症状轻重不一, 且大多数对二氮嗪无效, 对于这类患儿可考虑使用考虑使用奥曲肽等。本例患儿使用二氮嗪后血糖控制可, 其突变基因来源于母系, 与文献报道一致。内科药物治疗无效者或者药物的副作用大于收益时可考虑胰腺次全切除手术治疗, 但术后并发症多、发生糖尿病的风险高, 同时需定期监测胰腺外分泌功能等。

综上所述, 由 ABCC8 基因突变致先天性高胰岛素血症是临床上最常见的引起先天性高胰岛素血症的病因之一。一旦临床上考虑患儿存在新生代 CHI 可能, 应尽快完善患儿及其父母的基因检测, 进一步确定病因, 评估治疗效果及判断预后, 为我们的临床治疗方案及治疗策略提供可靠的依据。同时加强出院后随访, 定期复查, 充分提高其远期的预后, 减少神经系统后遗症。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] STANLEY C A. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3): 815-826.
- [2] GALCHEVA S, DEMIRBILEK H, AL-KHAWAGA S, et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 111.
- [3] USTUN N U, DILLI D, KUNDAK A A, et al. A novel mutation in

- ABCC8 gene in a newborn with congenital hyperinsulinism-a case report[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2013, 32(6): 412-417.
- [4] GALCHEVA S, AL-KHAWAGA S, HUSSAIN K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(4): 551-573.
 - [5] 赵立玲,王玉君,金萍.SLC16A1 基因新突变致高胰岛素血症家系临床及遗传特征分析[J].*中华内分泌代谢杂志*,2023,39(6):473-478.
 - [6] SNIDER K E, BECKER S, BOYAJIAN L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E355-E363.
 - [7] KAPOOR R R, FLANAGAN S E, ARYA V B, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4): 557-564.
 - [8] MARQUARD J, PALLADINO A A, STANLEY C A, et al. Rare forms of congenital hyperinsulinism[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2011, 20(1): 38-44.
 - [9] SUCHI M, MACMULLEN C, THORNTON P S, et al. Histopathology of congenital hyperinsulinism: Retrospective study with genotype correlations[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2003, 6(4): 322-333.
 - [10] OHKUBO K, NAGASHIMA M, NAITO Y, et al. Genotypes of the pancreatic beta-cell K-ATP channel and clinical phenotypes of Japanese patients with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(4): 458-465.
 - [11] MARTINEZ R, FERNANDEZ-RAMOS C, VELA A, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(6): 717-726.
 - [12] ZHANG W, LIU L, WEN Z, et al. A compound heterozygous mutation of ABCC8 gene causing a diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism with an atypical form: Not a focal lesion in the pancreas reported by 18F-DOPA-PET/CT scan[J]. *Gene*, 2015, 572(2): 222-226.
 - [13] GUEMES M, SHAH P, SILVERA S, et al. Assessment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the ABCC8 gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 822-830.
 - [14] POWELL P D, BELLANNE-CHANTELOT C, FLANAGAN S E, et al. In vitro recovery of ATP-sensitive potassium channels in β -cells from patients with congenital hyperinsulinism of infancy[J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1223-1228.
 - [15] SALOMON-ESTEBANEZ M, FLANAGAN S E, ELLARD S, et al. Conservatively treated congenital hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: Reducing severity over time[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 163.
 - [16] GREER R M, SHAH J, JESKE Y W, et al. Genotype-phenotype associations in patients with severe hyperinsulinism of infancy[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2007, 10(1): 25-34.
 - [17] MUZYAMBA M, FARZANEH T, BEHE P, et al. Complex ABCC8 DNA variations in congenital hyperinsulinism: Lessons from functional studies[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(1): 115-124.
 - [18] HENWOOD M J, KELLY A, MACMULLEN C, et al. Genotype-phenotype correlations in children with congenital hyperinsulinism due to recessive mutations of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel genes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 789-794.
 - [19] GALCHEVA S, IOTOVA V, ELLARD S, et al. Clinical presentation and treatment response to diazoxide in two siblings with congenital hyperinsulinism as a result of a novel compound heterozygous ABCC8 missense mutation[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(4): 471-474.
 - [20] SOGNO VALIN P, PROVERBIO M C, DICEGLIE C, et al. Genetic analysis of Italian patients with congenital hyperinsulinism of infancy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79(4): 236-242.
 - [21] FALETRA F, SNIDER K, SHYNG S L, et al. Co-inheritance of two ABCC8 mutations causing an unresponsive congenital hyperinsulinism: Clinical and functional characterization of two novel ABCC8 mutations[J]. *Gene*, 2013, 516(1): 122-125.
 - [22] AL-BADI M K, AL-AZKAWI H S, AL-YAHYAEI M S, et al. Clinical characteristics and phenotype-genotype review of 25 Omani children with congenital hyperinsulinism in infancy[J]. *Saudi Med J*, 2019, 40(7): 669-674.
 - [23] SANDAL T, LABORIE L B, BRUSGAARD K, et al. The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy[J]. *Clin Genet*, 2009, 75(5): 440-448.
 - [24] 曾俏,徐子迪,张琳,等.ABCC8 基因复合杂合突变致儿童 KATP-HI 9 例临床分析[J].*疑难病杂志*,2022,21(6):624-627.
 - [25] JAMES C, KAPOOR R R, ISMAIL D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(5): 289-299.
 - [26] WANG W Y, SUN Y, ZHAO W T, et al. Congenital hyperinsulinism in China: A review of Chinese literature over the past 15 years[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(3): 194-201.
 - [27] GLASER B, RYAN F, DONATH M, et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene[J]. *Diabetes*, 1999, 48(8): 1652-1657.
 - [28] KOUFAKIS T, SERTEDAKI A, TATSI E B, et al. First report of diabetes phenotype due to a loss-of-function ABCC8 mutation previously known to cause congenital hyperinsulinism[J]. *Case Rep Genet*, 2019, 2019: 3654618.
 - [29] RAHMAN S A, NESSA A, HUSSAIN K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism[J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(2): R119-R129.
 - [30] MOHNIKE K, WIELAND I, BARTHLEN W, et al. Clinical and genetic evaluation of patients with KATP channel mutations from the German registry for congenital hyperinsulinism[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81(3): 156-168.
 - [31] KAPOOR R R, FLANAGAN S E, JAMES C T, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2575-2583.
 - [32] BANERJEE I, SALOMON-ESTEBANEZ M, SHAH P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(1): 9-21.
 - [33] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会.先天性高胰岛素血症性低血糖诊治专家共识(2022)[J].*中华儿科杂志*,2023,61(5):412-417.
 - [34] 徐茜面,徐子迪,刘敏,等.先天性高胰岛素血症 56 例临床特征及致病基因突变分析[J].*中华实用儿科临床杂志*,2017,32(8): 574-578.

收稿日期:2024-04-27

(本文编辑:方能)