

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20200934

· 病例报告 ·

## *POLD1* 基因突变导致的下颌骨发育不良-耳聋-衰老及脂肪营养不良综合征 1 例报告

何逸飞, 李 慧, 鲁 瑾\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院内分泌科, 上海 200433

[关键词] DNA 聚合酶  $\delta 1$  催化亚单位; 脂肪萎缩; 糖尿病; 性腺功能减退症

[中图分类号] R 589.2

[文献标志码] B

[文章编号] 2097-1338(2022)07-0848-03

### Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy syndrome caused by *POLD1* mutation: a case report

HE Yi-fei, LI Hui, LU Jin\*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Key words] DNA polymerase  $\delta 1$  catalytic subunit; lipoatrophy; diabetes mellitus; hypogonadism

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(7): 848-850]

**1 病例资料** 患者男, 43岁, 因“反复乏力22年, 体重下降4年, 纳差1年”于2019年9月2日收入我院内分泌科。患者1997年曾因乏力测空腹血糖为10.2 mmol/L, 无口干、多饮、多尿, 外院给予口服二甲双胍治疗数月, 患者自行停药且未监测血糖。2009年患者出现头晕症状至外院查空腹血糖为15~16 mmol/L, 予精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液早餐前18 IU及晚餐前20 IU注射, 自诉血糖控制可, 治疗10 d后出院, 出院后不规律使用胰岛素, 血糖控制差, 未规律就诊。患者自2015年起出现体重下降, 每年下降5~7 kg。2018年出现纳差症状, 无恶心、呕吐、腹泻、黑便等不适, 至我科住院, 予强化胰岛素治疗1周, 总量达68 IU, 并联合格列齐特、阿卡波糖、西格列汀治疗, 血糖控制可, 出院后自行停用睡前胰岛素及中餐前速效胰岛素。2019年8月出现足部溃疡, 自行予莫匹罗星软膏治疗。2019年8月26日再次出现纳差、乏力, 偶有视物模糊、泡沫尿。家族史: 患者母亲、外婆、大姨、舅舅均有糖尿病病史, 父亲尿毒症透析中, 哥哥体健。出生史: 足月顺产, 出生时体重5 kg。

入院后体格检查: 血压122/78 mmHg(1 mmHg=

0.133 kPa), 身高166 cm, 体重34 kg, BMI 12 kg/m<sup>2</sup>, 神志清楚, 拒绝交流, 全身皮下脂肪消失, 肌肉萎缩, 发量正常, 眉毛稀疏, 颊部凹陷, 颧骨凸出, 门牙外凸伴有外切牙脱落, 面部及腿部可见色素沉着, 颈部及足背部可见过度角质化, 足趾关节处可见溃疡瘢痕(图1)。外生殖器呈幼稚型, 无阴毛分布。辅助检查: 血常规、肝肾功能、甲状腺功能及促肾上腺皮质激素释放激素、皮质醇未见异常, 随机血糖19.5 mmol/L, 糖化血红蛋白为11%。甘油三酯3.36 mmol/L, 胆固醇5.27 mmol/L, 高密度脂蛋白1.03 mmol/L, 低密度脂蛋白3.36 mmol/L。尿微量白蛋白/肌酐比值为0.549。睾酮<0.1  $\mu$ g/L, 卵泡刺激素39.44 IU/L, 黄体生成素11.69 IU/L, 泌乳素10.12 IU/L。腹部超声检查示脂肪肝、右肾结石。四肢及颈部血管超声检查示双侧颈动脉内膜毛糙, 内中膜增厚伴双侧斑块形成, 双侧颈内动脉血流阻力增高。胸部X线片检查未见异常。胰岛素释放实验显示空腹血糖11 mmol/L, 空腹C肽3.98  $\mu$ g/L, 空腹胰岛素23.3 mIU/L; 1 h血糖23 mmol/L, 1 h C肽3.86  $\mu$ g/L, 1 h胰岛素18.3 mIU/L; 2 h血糖24.6 mmol/L, 2 h C肽4.26  $\mu$ g/L, 2 h胰岛素18 mIU/L。基因测序发现DNA聚合酶 $\delta 1$ 催化亚

[收稿日期] 2020-07-01 [接受日期] 2020-12-04

[作者简介] 何逸飞, 硕士, 主治医师. E-mail: heyifei99@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31161394, E-mail: lujin-sh@139.com

单位 (DNA polymerase  $\delta$  1 catalytic subunit, *POLD1*) 基因突变位点 chr19:50920507 G>A (p.E1067K)。诊断为下颌骨发育不良-耳聋-早老及脂肪营养不良

(mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy, MDPL) 综合征。



图1 患者体貌特征

A: 患者正面照,可见体型消瘦,眉毛稀疏,颊部凹陷,颧骨凸出,门牙外凸伴有外切牙脱落;B: 上肢脂肪萎缩;C: 足背部过度角质化,足趾关节处可见溃疡结痂;D: 双下肢色素沉着,肌肉、脂肪萎缩。

以早、中、晚3餐前分别给予18、16、14 IU 赖脯胰岛素联合地特胰岛素20 IU 强化治疗,血糖逐渐下降后减少胰岛素总量至47 IU/d,加用吡格列酮二甲双胍片(每日2次,每次1片),同时予睾酮补充雄性激素,醋酸钙及骨化三醇补钙、促进钙吸收。考虑患者纳差,与营养科会诊后建议胃管鼻饲营养支持,患者及家属拒绝,建议少量多餐进食。经过胰岛素联合口服药物降糖、补充激素、补钙等处理后病情平稳,于2019年9月14日出院。

**2 讨论** 患者虽以糖尿病就诊,但有特殊临床表现:(1)早老面容、鸟样嘴、全身脂肪萎缩。(2)胰岛素使用日剂量达到68 IU,即每日按体重2 IU/kg的剂量,提示有胰岛素抵抗。(3)存在脂肪肝、高甘油三酯、血管斑块等血脂代谢障碍。(4)性腺功能减退。综上所述,患者所患糖尿病可能是一类综合征中的一个疾病,建议进行基因检测,测序结果发现*POLD1*及肝细胞核因子1 $\beta$ (hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ , *HNF1 $\beta$* )错义突变,通过孟德尔遗传数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)搜索这2个基因突变导致的疾病,对照患者临床表现,最终认为是由*POLD1*基因突变导致的MDPL综合征。该病是脂肪萎缩症的一种罕见类型,属于常染色体显性遗传<sup>[1]</sup>,但目前所报道的病例均为新生突变,且因性腺功能减退,所有患者皆无后代。它的致病基因为19号染色体q13上的*POLD1*杂合突变<sup>[2-4]</sup>,该基因编码DNA聚合酶 $\delta$ 的分子量为125 000的催化亚单位<sup>[5-6]</sup>。DNA聚合酶既具有聚合酶活性,又具有外切酶活性,在DNA复制和修复中起着关键作用<sup>[7]</sup>。该突变最初是通过外显子组测序发现并通过Sanger测序在2例患者中得到证实<sup>[4]</sup>,但在任何父母或几个

大型对照数据库中均未发现<sup>[2,4]</sup>,这也与上述提到的新生突变相符。在大肠埃希菌中进行的体外功能性表达研究表明<sup>[2]</sup>,该突变型酶丧失了其DNA聚合酶的能力,而其核酸外切酶活性(尽管与野生型相比降低)仍然存在。这项研究表明该突变蛋白可以结合DNA,但不能与dNTP相互作用和掺入。无法催化聚合可能导致细胞衰老和死亡的增加。大部分报道病例为c.1812\_1814delCTC突变<sup>[2]</sup>,本例患者为chr19:50920507 G>A (p.E1067K)突变,查找文献,其中有1例患者也为错义突变(p.R507C)<sup>[2]</sup>。另外Ajluni等<sup>[8]</sup>也在部分性脂肪营养不良人群中检测到*POLD1*(NM002691.3: c.3199 G>A; p.E1067K)突变。

MDPL综合征特征性临床表现为下颌骨发育不良、感应性耳聋、早老样面容、脂肪萎缩、性腺功能减退等,随着脂肪萎缩程度的增加,糖尿病、高脂血症、胰岛素抵抗等内分泌紊乱相关疾病相继出现。Shastry等<sup>[4]</sup>最先在下颌骨肢端发育不良(mandibuloacral dysplasia, MAD)患者中观察到部分患者具有不同于MAD的临床特征,包括性腺功能减退、感音性听力减退,并且这些患者也未检测到MAD的疾病基因核纤层蛋白(lamin A/C, *LMNA*)及锌金属蛋白酶STE24(zinc metallopeptidase STE24, *ZMPSTE24*)。Shastry等<sup>[4]</sup>将这类患者诊断为MDPL综合征。随后Weedon等<sup>[2]</sup>报道了4例没有血缘关系的MDPL综合征患者,这些患者虽然出生时体重正常,但后期均出现特征性的皮下脂肪缺失。MRI也证实皮下脂肪明显减少,内脏脂肪组织明显增加。尽管BMI较低,但所有受影响的个体都有胰岛素抵抗的临床和生化证据,这些都与皮下脂肪萎缩、甘油三酯堆积于内脏有关。患者面部特征包括下颌发育

不全和牙齿过度拥挤,而且所有人的嗓音都很高。其他常见的临床特征包括皮肤硬皮病和毛细血管扩张、韧带挛缩、骨质疏松、脊柱后凸/侧凸畸形、肢体肌肉减少、男性性腺功能减退和睾丸萎缩、感音神经性耳聋。4例中有1例患者的皮下腹部脂肪组织显示出丰富的纤维化,但未见炎性细胞浸润。本例患者不仅缺少皮下脂肪、存在胰岛素抵抗,还有牙齿脱落、性腺功能低下。但下颌骨并未见明显发育不良。因患者拒绝交流及外出检查,未进行听力测试,家属代诉偶需大声对话。

MDPL综合征需与核纤层蛋白病、Werner综合征鉴别。核纤层蛋白病属于核膜疾病,是一组表型复杂、异质性很强的症候群,共有下颌骨肢端发育不良、早老症、非典型Werner综合征等共8种临床分型<sup>[9]</sup>,临床表现包括早老、肢端发育不良、脂肪萎缩、胰岛素抵抗、骨质疏松、扩张型心肌病、皮肤硬化、早发肿瘤等,致病基因为LMNA,根据特征性临床表现及基因测序可明确诊断。Werner综合征又称成人早衰,是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,主要致病基因为Werner解旋酶(WRN RecQ like helicase, WRN)<sup>[10-11]</sup>,该病患者具有与MDPL综合征患者相似的外貌,包括老人面容、体型消瘦、过度角质化或硬皮病等。Werner综合征易合并肿瘤,也可以有性腺功能减退<sup>[12-13]</sup>。因此MDPL综合征很难与Werner综合征鉴别,两者的鉴别诊断主要依靠基因测序。

MDPL综合征的治疗主要针对已经出现的疾病进行治疗,患者可能会因特殊外貌产生自卑、自暴自弃的心理。本例患者住院期间虽然血糖控制理想,但情绪低落,拒绝交流、拒绝外出检查,依从性差。出院后电话随访家属代诉并未按时注射胰岛素,且饮食不规律,随机血糖均在20 mmol/L左右,其他口服药物亦停用。鉴于此种情况,MDPL综合征不仅需要对症治疗,还应该注意采取心理干预。

#### [参考文献]

- [1] PELOSINI C, MARTINELLI S, CECCARINI G, MAGNO S, BARONE I, BASOLO A, et al. Identification of a novel mutation in the polymerase delta 1 (*POLD1*) gene in a lipodystrophic patient affected by mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features (MDPL) syndrome[J]. *Metabolism*, 2014, 63: 1385-1389.
- [2] WEEDON M N, ELLARD S, PRINDLE M J, CASWELL R, ALLEN H L, ORAM R, et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of *POLD1* causes a multisystem disorder with lipodystrophy[J]. *Nat Genet*, 2013, 45: 947-950.
- [3] REINIER F, ZOLEDZIEWSKA M, HANNA D, SMITH J D, VALENTINI M, ZARA I, et al. Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome in the context of inherited lipodystrophies[J]. *Metabolism*, 2015, 64: 1530-1540.
- [4] SHASTRY S, SIMHA V, GODBOLE K, SBRACCIA P, MELANCON S, YAJNIK C S, et al. A novel syndrome of mandibular hypoplasia, deafness, and progeroid features associated with lipodystrophy, undescended testes, and male hypogonadism[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: E192-E197. DOI: 10.1210/jc.2010-0419.
- [5] NICOLAS E, GOLEMIS E A, ARORA S. *POLD1*: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies[J]. *Gene*, 2016, 590: 128-141.
- [6] UCHIMURA A, HIDAKA Y, HIRABAYASHI T, HIRABAYASHI M, YAGI T. DNA polymerase delta is required for early mammalian embryogenesis[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4: e4184. DOI: 10.1371/journal.pone.0004184.
- [7] CHUNG D W, ZHANG J A, TAN C K, DAVIE E W, SO A G, DOWNEY K M. Primary structure of the catalytic subunit of human DNA polymerase delta and chromosomal location of the gene[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 11197-11201.
- [8] AJLUNI N, MERAL R, NEIDERT A H, BRADY G F, BURAS E, MCKENNA B, et al. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort[J]. *Clin Endocrinol*, 2017, 86: 698-707.
- [9] CAPELL B C, COLLINS F S. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7: 940-952.
- [10] GOTO M, RUBENSTEIN M, WEBER J, WOODS K, DRAYNA D. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8[J]. *Nature*, 1992, 355: 735-738.
- [11] YU C E, OSHIMA J, FU Y H, WIJSMAN E M, HISAMA F, ALISCH R, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene[J]. *Science*, 1996, 272: 258-262.
- [12] MUFTUOGLU M, OSHIMA J, VON KOBBE C, CHENG W H, LEISTRITZ D F, BOHR V A. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis[J]. *Hum Genet*, 2008, 124: 369-377.
- [13] TAKEMOTO M, MORI S, KUZUYA M, YOSHIMOTO S, SHIMAMOTO A, IGARASHI M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13: 475-481.