

ĐỘT BIẾN DỊ HỢP TỬ TRỘI C.991T>C CỦA GEN KCNJ11 GÂY CÁC KIỂU HÌNH KHÁC NHAU CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Cần Thị Bích Ngọc và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Đột biến kích hoạt gen KCNJ11 mã hóa cho tiểu đơn vị Kir6.2 đã được biết gây bệnh đái tháo đường sơ sinh. Điều trị bằng thuốc uống sulfonylurea thay thế cho tiêm insulin ngoại sinh giúp cải thiện glucose máu ở hầu hết những bệnh nhân mang đột biến của gen này. Việc xác định đột biến gen ở những bệnh nhân đái tháo đường xuất hiện trước 6 tháng tuổi không chỉ có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân mà còn giúp xác định bệnh đái tháo đường di truyền đơn gen. Trong nghiên cứu này, 3 thành viên trong 1 gia đình: bệnh nhân (ca chỉ điểm - proband) (II.2) được chẩn đoán đái tháo đường lúc 62 ngày tuổi, em gái bệnh nhân (II.3) được chẩn đoán đái tháo đường lúc 13 tháng tuổi và bố bệnh nhân (I.2) được chẩn đoán đái tháo đường lúc 20 tuổi. Ba bệnh nhân được xác định đột biến gen bằng phương pháp giải trình tự Sanger cho các gen KCNJ11, INS và ABCC8. Ba bệnh nhân có đột biến dị hợp tử trội c.991T>C (p.Ser331Pro) của gen KCNJ11. Bệnh nhân II.2 và II.3 được điều trị bằng sulfonylurea thay thế cho insulin tiêm. Bệnh nhân I.2 điều trị bằng insulin do từ chối chuyển đổi sang sulfonylurea. Như vậy với cùng một kiểu gen, đã gây nên những kiểu hình khác nhau của bệnh đái tháo đường.

Từ khóa: Đái tháo đường, đái tháo đường sơ sinh, KCNJ11, Kir6.2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kênh K_{ATP} trên tế bào β của tụy là một phức hợp gồm 4 tiểu đơn vị nhạy cảm với kali (Kir6.2) tạo thành cấu trúc lỗ ở trong, và được bao quanh bởi 4 tiểu đơn vị nhạy cảm với SU (SUR1) ở phía ngoài. Kênh K_{ATP} đóng vai trò then chốt trong quá trình kích thích bài tiết insulin bởi glucose từ tế bào β của tụy.¹ Kir6.2 và SUR1 cần thiết cho việc điều chỉnh chuyển hóa của kênh K_{ATP} . SUR1 có mặt ở tế bào β đảo tụy và hệ thần kinh. SUR2A có mặt ở tế bào tim và SUR2B có mặt ở cơ trơn, Kir6.2 có mặt chủ yếu ở các mô như tế bào β của tụy, não, tim và cơ xương, trong khi Kir6.1 chỉ thấy ở cơ trơn thành mạch và tế bào hình sao.

Gen KCNJ11 có kích thước xấp xỉ 3,4 kb trên phân tử DNA và có 1 exon mã hóa cho protein gồm 390 acid amin.² (GenBank NM_000525.2). KCNJ11 mã hóa cho tiểu đơn vị Kir6.2 của kênh K_{ATP} . Kir6.2 gồm hai vùng xuyên màng và tạo nên cấu trúc dạng ống của kênh K_{ATP} .³ Đột biến kích hoạt KCNJ11 gây ĐTĐ sơ sinh. Cho đến nay có khoảng 56 đột biến khác nhau của gen KCNJ11 gây ĐTĐ sơ sinh và các đột biến này đều tuân theo quy luật di truyền trội nhiễm sắc thể thường (OMIM 600937). Khoảng 90% các đột biến này là mới xuất hiện ở cá thể (de novo) và vì vậy thường không có tiền sử gia đình. Nguy cơ xuất hiện bệnh ở thế hệ tiếp theo là 50%.⁴ Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân có đột biến kích hoạt gen mã hóa cho các tiểu đơn vị của kênh K_{ATP} gợi ý phụ thuộc insulin với mức C-peptide thấp hoặc không đo được

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận: 24/01/2021

Ngày được chấp nhận: 22/02/2021

và thường biểu hiện toan xê tôn.⁵ Ngoài ĐTĐ, khoảng 20% bệnh nhân mang đột biến *KCNJ11* có biểu hiện triệu chứng thần kinh do kênh K_{ATP} không chỉ có mặt ở màng tế bào β của tụy mà còn có mặt ở neuron thần kinh và tế bào cơ.⁶

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả một đột biến gen *KCNJ11* gây nên 3 kiểu hình lâm sàng khác nhau của bệnh ĐTĐ trong cùng một gia đình.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

1 bệnh nhân (ca chỉ điểm) được chẩn đoán ĐTĐ sơ sinh, em gái bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ lúc 13 tháng tuổi tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương. Bố của bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ và điều trị ngoại trú tại bệnh viện tỉnh.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu một loạt ca bệnh.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

III. KẾT QUẢ

Các đặc điểm về tuổi chẩn đoán, tiền sử lúc sinh (tuổi thai, cân nặng lúc sinh), giới, tuổi hiện tại và phương pháp điều trị được trình bày tại bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân

Bệnh nhân	Giới	Tuổi thai (tuần)	P lúc sinh (kg)	P lúc sinh (Bách phân vị)	Tuổi chẩn đoán	Điều trị	Tuổi hiện tại
II.2	Nam	40	3,5	> 50	62 ngày	SU	40 tháng
I.2	Nam	Không nhớ	Không nhớ		20 tuổi	Insulin	33 tuổi
II.3	Nữ	40	2,8	< 10	13 tháng	SU	15 tháng

Các biến số nghiên cứu:

Các thông tin lâm sàng được thu thập: tiền sử sản khoa, cân nặng lúc sinh, các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm: glucose máu, khí máu, HbA1C, insulin, C-peptide, tổng phân tích nước tiểu, glucose máu tĩnh mạch và mao mạch.

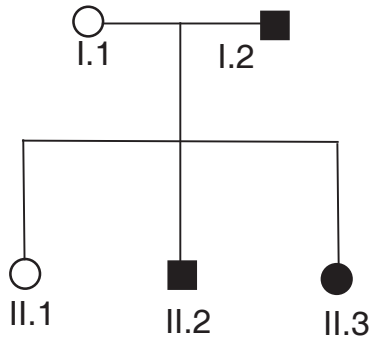
Tiền sử gia đình, tiền sử bệnh của bố bệnh nhân được khai thác và thu thập thông qua hỏi bệnh và sổ khám bệnh.

DNA của bệnh nhân, bố bệnh nhân và em gái được chiết tách theo quy trình chuẩn từ bạch cầu máu ngoại vi, được phân tích gen tại Phòng xét nghiệm di truyền phân tử, Đại học Y, Đại học Exeter theo phương pháp giải trình tự Sanger cho các gen *KCNJ11*, *INS* và *ABCC8*.

Bệnh nhân và em gái bệnh nhân được điều trị SU thay thế cho insulin tiêm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của gia đình bệnh nhân, Khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương, các thông tin về bệnh nhân và gia đình được đảm bảo giữ bí mật.



Hình 1. Phả hệ của gia đình bệnh nhân

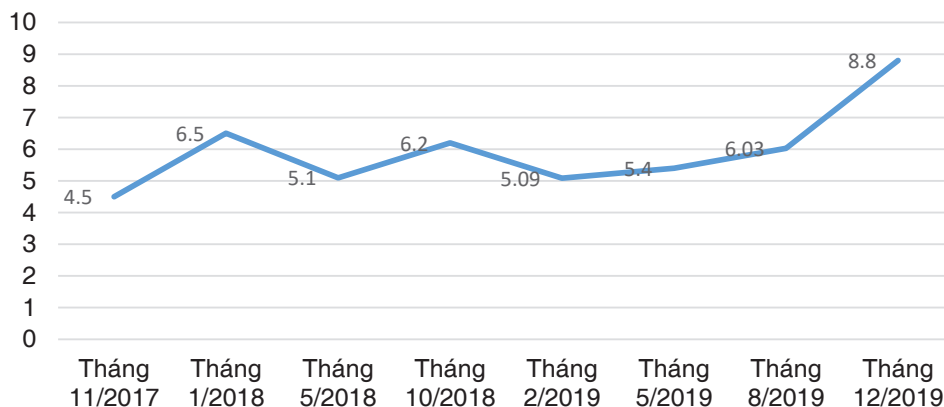
Bệnh nhân II.2: Trẻ là con thứ 2 đẻ mổ, cân nặng 3,5kg, sau đẻ bình thường. Trẻ ăn bú bình thường, tăng 2,6 kg/2 tháng, đã biết hóng chuyện. Khi 62 ngày tuổi trẻ xuất hiện ho, sốt 38-38,5°C, chảy mũi, được chẩn đoán viêm tai giữa, điều trị ngoại trú tại nhà. Sau 1 ngày trẻ quấy khóc nhiều, nôn 5-6 lần/ngày, kèm theo đái nhiều và được nhập bệnh viện tỉnh ngày thứ 3 của bệnh. Tại bệnh viện tỉnh trẻ li bì, tím tái, được đặt nội khí quản thở máy, điều trị kháng sinh, truyền dịch, được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn/viêm cơ tim và chuyển Bệnh viện Nhi Trung ương sau 1 ngày điều trị. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương: trẻ được bóp bóng qua nội khí quản, SpO₂ 100%, mạch 180l/p, refill 3s, thân nhiệt 38,9°C, cân nặng 6kg, dấu

hiệu mất nước rõ, thóp trũng, mắt trũng, da khô, thở nhanh. Các xét nghiệm máu: glucose 55,1 mmol/l; HbA1C 4,515%; Insulin 7,63 mU/L; C-peptide 1,61 ng/mL; ure 19,8 mmol/l; Creatinine 95 µmol/l; AST 69,6 UI/L; ALT 64,1 UI/L; Na⁺170,2 mmol/L; K⁺ 3,6 mmol/l; Cl⁻ 139,8 mmol/L; pH 7,36; pCO₂ 19 mmHg; HCO₃⁻ 10 mmol/L; BE -15 mmol/l; xê tôn niệu (+).

Trong quá trình điều trị có co giật toàn thân. Sau 2 ngày điều trị thở máy, insulin truyền tĩnh mạch liên tục, truyền dịch, thăng bằng điện giải và toan kiềm, chống co giật, trẻ được chuyển tiêm insulin dưới da và được xuất viện sau 14 ngày, điều trị tại nhà bằng insulin lantus 0,67 UI/kg/ngày.

Kết quả phân tích gen có đột biến sai nghĩa dị hợp tử trội c.991T>C (p.Ser331Pro) của gen *KCNJ11*.

Sau khi có kết quả phân tích gen, trẻ được điều trị chuyển đổi từ insulin sang uống SU. Trẻ dừng được insulin sau 3 ngày điều trị chuyển đổi, và chỉ phải điều trị bằng thuốc uống SU. Trong quá trình điều trị bằng SU, kết quả kiểm soát glucose máu tốt, không có cơn hạ glucose máu, glucose máu dao động từ 4-10 mmol/l. Hiện tại trẻ phát triển tâm thần, vận động bình thường.



Biểu đồ 1. Kết quả HbA1C của bệnh nhân II.2 khi điều trị bằng SU

Bệnh nhân I.2: bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ từ khi 20 tuổi, hiện tại 33 tuổi, đang điều trị Scilin M 30: sáng 12 đơn vị, chiều 13 đơn vị, glucose máu dao động 8-13 mmol/l. Kết quả phân tích gen có đột biến sai nghĩa dị hợp tử trội của gen *KCNJ11* c.991T>C (p.Ser331Pro), bệnh nhân được tư vấn để điều trị chuyển đổi từ insulin sang uống SU, nhưng bệnh nhân từ chối.

Bệnh nhân II.3: Trẻ con lần 3, đẻ mổ, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 2,8kg, sau đẻ bình thường, phát triển tâm thần vận động bình thường. 13 tháng cân nặng 9kg (50th), cao 73cm (25th). Một tháng trước khi nhập viện, trẻ bú nhiều, (nhìn thấy nước háo hức đòi uống), tiểu nhiều, không rõ sút cân, được chẩn đoán đái tháo đường. Xét nghiệm máu: glucose 29,02 mmol/l; HbA1c 10,47%; pH 7,366; pCO₂ 40,6 mmHg; HCO₃⁻ 22,4 mmol/l; BE -2,4 mmol/l; Insulin 8,32 mU/L; C-peptide 1,67 ng/mL; ure 3,4 mmol/L; creatinine 49,2 μmol/L; ALT 18,2 UI/L; ALT 17,2 UI/L; kháng thể anti-GAD: dương tính, anti-IA2 âm tính, anti-ZnT8 âm tính, ICA âm tính; xê tôn niệu (-)

Vì tiền sử có anh trai bị ĐTĐ sơ sinh do đột biến gen *KCNJ11* đang điều trị bằng SU nên trẻ được điều trị chuyển đổi từ insulin sang SU. Sau 6 ngày điều trị trẻ dừng được insulin tiêm, chỉ phải uống SU, glucose máu ổn định. Kết quả phân tích gen, trẻ cũng có cùng kiểu gen của bố và anh trai là đột biến sai nghĩa dị hợp tử trội của gen *KCNJ11* c.991T>C (p.Ser331Pro).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả phân tích gen trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự hiện diện của một đột biến sai nghĩa dị hợp tử p.(Ser331Pro) của gen *KCNJ11* đã được báo cáo trong nghiên cứu trước đây gây ĐTĐ sơ sinh vĩnh viễn.¹ Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi,

đột biến này không chỉ là nguyên nhân gây ĐTĐ sơ sinh vĩnh viễn mà còn gây ĐTĐ xuất hiện ở trẻ nhỏ (bệnh nhân II.3) và người lớn trẻ tuổi (bệnh nhân I.2). Đây là báo cáo đầu tiên ở Việt Nam đã chỉ ra đột biến sai nghĩa p.(Ser331Pro) của gen *KCNJ11* vừa gây ĐTĐ sơ sinh, ĐTĐ ở trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi.⁷ Điều đáng lưu ý ở đây là hai bệnh nhân II.2 và II.3 đều được điều trị chuyển đổi thành công từ insulin sang uống SU. Từ việc bệnh nhân đang phải tiêm insulin từ 2 - 4 mũi/ngày (trước khi có kết quả phân tích gen), nay bệnh nhân chỉ phải uống thuốc SU 2 lần/ngày. Việc chăm sóc hai bệnh nhân nhỏ mắc bệnh ĐTĐ trở nên đơn giản hơn rất nhiều, chất lượng sống của cả gia đình được cải thiện. Hơn nữa, cả hai bệnh nhân đều được kiểm soát glucose máu rất tốt khi điều trị bằng uống SU: khoảng glucose máu dao động ít, không có cơn hạ glucose máu. Và việc sử dụng SU sớm có vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa bệnh võng mạc tăng sinh. Người bố của hai bệnh nhân này đã được điều trị insulin trong 13 năm, hiện chưa được phát hiện biến chứng gì. Tuy nhiên bệnh nhân này từ chối chuyển sang điều trị bằng thuốc uống SU.

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm di truyền trong lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ có tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ sơ sinh, để cải thiện việc kiểm soát đường huyết và chất lượng cuộc sống của họ.

Nhiều đột biến trong *KCNJ11* gây ra bệnh ĐTĐ ở trẻ sơ sinh.⁸ Tất cả những nghiên cứu cho đến nay đều cho rằng cơ chế gây bệnh là do giảm sự ức chế kênh kali bởi ATP, mặc dù cơ chế hoạt động của phân tử có thể khác nhau. Mức độ mà khối ATP bị tổn thương sẽ quyết định mức độ nghiêm trọng của kiểu hình lâm sàng.^{9,5} Một số đột biến (ví dụ R201H) chỉ gây ra bệnh ĐTĐ ở

trẻ sơ sinh,^{10,1} trong khi những đột biến khác (V59G, C166F) có liên quan đến một kiểu hình nghiêm trọng hơn, trong đó bệnh ĐTĐ đi kèm với chậm phát triển, yếu cơ và động kinh.⁵ Những phát hiện này cho thấy rằng sự gia tăng dòng điện K_{ATP} làm tăng phân cực màng tế bào beta của tuyến tụy và làm giảm bài tiết insulin, và sự gia tăng dòng điện K_{ATP} lớn hơn cũng ảnh hưởng đến chức năng của các mô ngoại tụy.^{9,5} Sự đa hình phổ biến ở Kir6.2 p.(Ser331Pro) có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ typ 2 giống như trường hợp bệnh nhân I.2 như trong nghiên cứu của chúng tôi,⁷ mặc dù cơ chế chính xác vẫn còn đang tranh cãi.

V. KẾT LUẬN

Cùng một đột biến gen đã gây nên 3 kiểu hình lâm sàng khác nhau của bệnh ĐTĐ. Xét nghiệm di truyền phân tử đóng vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán nguyên nhân, giúp hiểu biết về cơ chế sinh lý bệnh của các thể hiếm ĐTĐ và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp, giúp cải thiện kết quả điều trị cũng như chất lượng sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1838– 1849.
2. Inagaki N, Gono T, and Seino S. Subunit stoichiometry of the pancreatic beta-cell ATP-sensitive K⁺ channel. *FEBS Lett*.1997;409(2): 232– 236.
3. Tusnády GE, Bakos É, Váradi A et al. Membrane topology distinguishes a subfamily

of the ATP-binding cassette (ABC) transporters. *FEBS Lett*. 1997;402(1):1– 3.

4. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:47– 63.

5. Hattersley AT and Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*.2005;54(9):2503– 2513.

6. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet EJHG Leiden*.2006;14(7):824– 30.

7. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJG et al. Mutations in ATP-Sensitive K⁺ Channel Genes Cause Transient Neonatal Diabetes and Permanent Diabetes in Childhood or Adulthood. *Diabetes N Y*. 2007;56(7): 1930– 7.

8. D'Amato E, Tammaro P, Craig TJet al. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation. *Diabet Med*. 2008;25(6):651– 656.

9. Ashcroft FM. ATP-sensitive K⁺ channels and disease: from molecule to malady. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2007;293(4):E880– E889.

10. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL et al. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia*. 2006;49(6):1190– 1197.

Summary

DOMINANT HETEROZYGOUS C.991T>C OF THE KCNJ11 GENE CAUSES VARIOUS PHENOTYPE OF DIABETES MELLITUS

Activating mutations of the KCNJ11 gene, which encodes Kir6.2 (beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium [KATP] channel subunit), have been associated with neonatal diabetes mellitus (NDM). Treatment with oral Sulfonylurea (SU) in place of exogenous insulin injections results in improved glycemic control in most patients carrying these mutations. Exploration of genetic causes of NDM occurring before 6 months of age has been proposed as an important issue in the identification of monogenic forms of diabetes, which might be critical in their therapeutic management. Three members with diabetes in one family were described: the proband (II.2), diagnosed at 62 days of age; his sibling (II.3), diagnosed at 13 months of age, and their father (I.2), diagnosed at 20 years of age. Analysis of coding and flanking intronic regions of the KCNJ11, INS and ABCC8 genes by Sanger sequencing was performed. Three patients has heterozygous for the novel KCNJ11 missense variant, p.(Ser331Pro). Patient II.2 and II.3 had been transferred to SU from insulin with improved glycemic control. Patient I.2 has been treated with insulin due to refusal to switch to SU. This mutation in KCNJ11 cause diabetes mellitus in neonatal, childhood or adulthood.

Keywords: diabetes mellitus, KCNJ11, Kir6.2, neonatal diabetes.