

Сочетание двух моногенных заболеваний: врожденного ламеллярного ихтиоза и сахарного диабета MODY 2-го типа

К.м.н. А.О. ЕМЕЛЬЯНОВ*, Л.С. СОЗАЕВА

The combination of two monogenic diseases, congenital lamellar ichthyosis and type 2 MODY diabetes mellitus

A.O. EMELYANOV, L.S. SOZAEVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Мальчик, П.Э., 16 лет, диагноз врожденного ламеллярного ихтиоза установлен при рождении на основании клинической картины и подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Сахарный диабет впервые заподозрен в возрасте 10 лет, на основании повышения уровней гликемии натощак (7,1 ммоль/л) и HbA_{1c} (7,4%). Из анамнеза: бабушка по материнской линии страдает сахарным диабетом, у мамы во время второй беременности — гестационный сахарный диабет. Выявлено нарушение толерантности к углеводам, отсутствие инсулинорезистентности. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена GSK. В последовательности 3 экзона выявлена мутация Gly80Ser. В литературе нами не обнаружено описания сочетания MODY 2-го типа и врожденного ламеллярного ихтиоза.

Ключевые слова: MODY 2-го типа, ламеллярный ихтиоз.

A 16-year old boy, P.E., is described in whom the diagnosis of congenital lamellar ichthyosis was established at birth based on the clinical picture and confirmed by a molecular genetic study. Diabetes mellitus was first suspected at the age of 10 years based on the elevated fasting blood glucose (7.1 mmol/l) and HbA_{1c} (7.4%) levels. The patient's medical history revealed that his maternal grandmother suffered diabetes mellitus and his mother had gestational diabetes during the second pregnancy. The patient presented with impaired carbohydrate tolerance in the absence of insulin resistance. The molecular genetic study of the GSK gene revealed a Gly80Ser mutation in the third exon sequence. We failed to find a report of the combination of congenital lamellar ichthyosis and type 2 MODY diabetes mellitus in the available literature.

Key words: type 2 MODY diabetes mellitus, lamellar ichthyosis.

Многие генетические синдромы ассоциированы с повышенной распространенностью сахарного диабета (СД). К ним относятся синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера и др. Следует отметить и синдром Вольфрама аутосомно-рецессивного заболевания, основными составляющими которого являются сахарный и несахарный диабет, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная тугоухость [1]. СД 1-го типа часто сочетается с гипотиреозом (аутоиммунным тиреоидитом), гипертиреозом (болезнь Грейвса или гипертиреоидная стадия тиреоидита Хасимото), целиакией, витилиго, первичной надпочечниковой недостаточностью. MODY 5-го типа ассоциирован с поликистозом почек.

Представляем описание необычного случая сочетания двух редких моногенных заболеваний: MODY 2-го типа и врожденного ламеллярного ихтиоза.

Клинический случай

Мальчик, П.Э., 16 лет, диагноз «врожденный ламеллярный ихтиоз» установлен в роддоме на основании клинической картины (рис. 1, 2).

Из анамнеза известно, что у мамы пациента во время второй беременности диагностирован гестационный СД (медикаментозной терапии не получала, находилась на строгой диетотерапии); также она

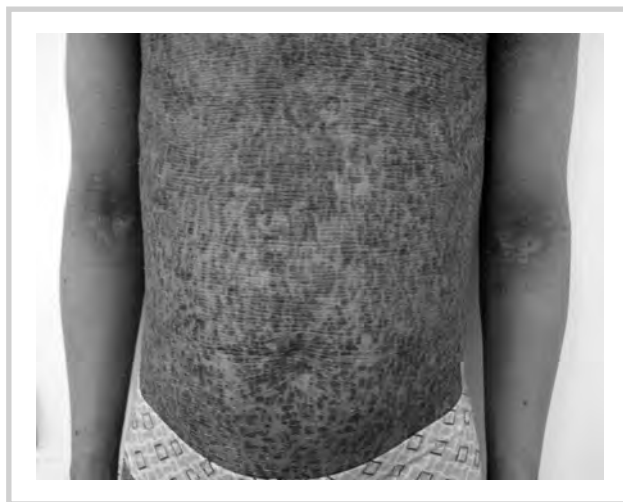


Рис. 1. Врожденный ламеллярный ихтиоз: поражение кожи.



Рис. 2. Врожденный ламеллярный ихтиоз: поражение стоп.

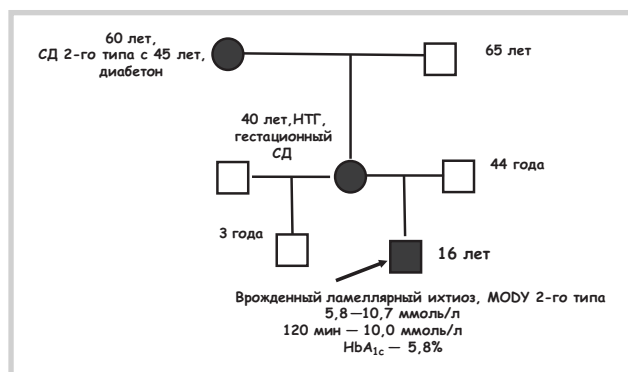


Рис. 3. Родословная семьи П.Э.



Рис. 4. Врожденный ламеллярный ихтиоз: эктропион.

была 2 раза оперирована по поводу фолликулярного рака щитовидной железы. Бабушка по линии матери в течение 15 лет страдает СД 2-го типа (находится

на терапии диabetоном) (рис. 3). Наследственность по хроническим заболеваниям кожи неотягощена.

В возрасте 10 лет во время обследования в дерматологическом отделении по поводу ихтиоза было зафиксировано повышение уровня гликемии до 7,2 ммоль/л натощак. Проведен ОГТТ с нагрузкой глюкозой: 0 мин — 5,2 ммоль/л, 120 мин — 8,2 ммоль/л. HbA_{1c} 7,4%. Диагностирована нарушенная толерантность к углеводам, назначена диетотерапия. В 11 лет: (HbA_{1c} 5,9%, ОГТТ: 0 мин — 6,5 ммоль/л, 60 мин — 12 ммоль/л, 120 мин — 7,9 ммоль/л; отсутствие специфических для СД 1-го типа аутоантител.

В 12 лет при обследовании в клинике Йельского университета США при молекулярно-генетическом исследовании диагностированы MODY 2-го типа и врожденный ламеллярный ихтиоз.

Ребенок находился на диетотерапии; лекарственной терапии по поводу диабета не получал. По поводу ихтиоза до 5 лет находился на курсовом лечении ретиноидами без выраженного положительного эффекта. Далее ретиноиды были отменены из-за повышения трансаминаз в крови, развития гепатомегалии.

В возрасте 16 лет обследован в ФГБУ ЭНЦ. Мальчик пропорционально сложен. Рост 160,9 см (SDS=−1,7). Масса тела 52 кг (SDS=−1,01). ИМТ 20,09 кг/м² (SDS=0,03). По всей поверхности кожи чешуйки коричневой окраски. На ладонях и подошвах гиперкератоз, усиление кожного рисунка (см. рис. 2). На коже головы мелкопластинчатое шелушение. Поражение век по типу эктропиона (рис. 4). Проведен ОГТТ с 75 г глюкозы, в ходе которого кроме гликемии определяли уровень инсулина и С-пептида каждые 30 мин (табл. 1).

Установлена нормальная секреция инсулина и С-пептида, что не характерно для СД 1-го типа, инсулинорезистентность отсутствует [индексы инсулинорезистентности Matsuda 3,42 (норма >2,5), Каго 0,86 (норма >0,3), НОМА 1,81 (норма <3,2)]. При суточном мониторинге гликемия колебалась от 5,9 до 10,7 ммоль/л (через 1,5 ч после приема пищи). Во время проведения ОГТТ максимальный уровень гликемии на 60 мин — 13,3 ммоль/л. Выявлены пролапс митрального клапана I степени, ангиопатия сетчатки, миопический астигматизм. Осмотр неврологом: диабетическая нейропатия отсутствует. При HLA-типировании установлены 2 нейтральных по отношению к СД 1-го типа гаплотипа:

DRB1*11,DQA1*0101,DQB1*0301 и
DRB1*14,DQA1*0501,DQB1*0303

Антитела к GAD (глутаматдекарбоксилаза) 0,4 Ед/мл (норма 0—1), антитела к инсулину 1,74 Ед/мл (норма 0—10), антитела к тирозинфосфатазе менее 15 Ед/мл (норма 0—15), антитела к клеткам островков Лангерганса 5,59 Ед/мл (норма 0—10).

Таблица 1. Результаты орального глюкозотолерантного теста

Показатель	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Инсулин, мкЕ/мл	6,9	63,5	96,3	71,8	47,7
С-пептид, нг/мл	1,8	6,0	9,7	9,4	8,6
Глюкоза, ммоль/л	5,9	12,1	13,3	11,9	10

Таблица 2. Типы MODY [4, 5—8]

MODY 1	Дефект гена <i>HNF-4α</i> ; хромосомная локализация 20q
MODY 2	Дефект гена глюкокиназы; 7p
MODY 3	Дефект гена <i>HNF-1α</i> ; 12q
MODY 4	Дефект гена <i>IPF1</i> ; 13q
MODY 5	Дефект гена <i>HNF-1β</i>
MODY 6	Дефект гена <i>NEUROD1</i> ; 2q32
MODY 7	Дефект гена <i>KLF11</i> ; 2p25
MODY 8	Дефект гена <i>CEL</i> ; 9q34
MODY 9	Дефект гена <i>PAX4</i> ; 7q32
MODY 10	Дефект гена инсулина, <i>INS</i> ; 11p15.5
MODY 11	Дефект гена <i>BLK</i> ; 8p23

При молекулярно-генетическом исследовании гена глюкокиназы в последовательности 3 экзона выявлена гетерозиготная мутация Gly80Ser.

Обсуждение

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) — это гетерогенная группа неиммунных форм СД, характеризующихся аутосомно-доминантным типом наследования [2, 3]. MODY относится к редким заболеваниям и его частота в среднем составляет около 2—5% всех типов СД [3].

В зависимости от генетического дефекта выделяют несколько типов этого заболевания (табл. 2).

MODY 2-го типа обусловлен мутацией гена глюкокиназы. Эти мутации приводят к 2 разнонаправленным по патогенезу состояниям — СД и неонатальной гиперинсулинемии [4]. Глюкокиназа относится к ферментам семейства гексокиназ и является катализатором в АТФ-зависимом фосфорилировании глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. Глюкокиназа экспрессируется в β-клетках поджелудочной железы, гепатоцитах и в определенных зонах костей. Снижение активности глюкокиназы приводит к повышению порога чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе и нарушению метаболизма глюкозы в печени [9, 10].

Среди всех моногенных форм СД MODY 2-го типа протекает наиболее благоприятно и сопряжен с меньшим риском макро- и микроангиопатий. Для MODY 2-го типа характерна длительная умеренная гипергликемия натощак (5,5—8 ммоль/л) отсутствие клинических проявлений СД, относительно нормальный уровень гликированного гемоглобина (5,5—5,7%), отсутствие инсулинорезистентности и избыточной массы тела и отягощенный по СД взрослый тип семейный анамнез [2]. Чаще всего MODY 2-го типа диагностируется случайно. Основным методом лечения является диетотерапия. Данной группе пациентов необходимо динамическое наблюдение для раннего выявления диабетических осложнений.

Ихтиозы представляют собой большую группу генетических заболеваний кожи сопровождающихся шелушением. Выделяют несколько вариантов ихтиоза: мраморный ихтиоз, ламеллярный ихтиоз, небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия, буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия, X-сцепленный ихтиоз и обыкновенный ихтиоз [11]. Ламеллярный ихтиоз — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в генах *TGM1* (локализован на 14-й хромосоме), *ABCA12* (2q34), *ALOX12B* (17p13.1), *ALOXE3* (17p13.1), *STS*, *CYP4F22* (9p13.12). Эти гены отвечают за синтез ферментов и переносчиков, участвующих в транспорте и сборке компонентов рогового слоя кожи [11—13].

Главным клиническим проявлением ихтиоза является крупнопластинчатое шелушение. Новорожденный рождается в «collodion membrane» полупрозрачном плотном слое кожи, сходящем к 10—14-м дням жизни. Клиническая картина ламеллярного ихтиоза, помимо крупнопластинчатого шелушения включает: 1) эктропион (выворот век), возникающий вследствие натяжения неэластичной кожи лица, с частыми воспалительными процессами в конъюнктиве и роговице; 2) диффузную алопецию; 3) нарушения терморегуляции (за счет ослабленного пототделения); 4) инфекционно-воспалительные заболевания кожи вследствие потери ею барьерных свойств [14, 15]. В терапии ихтиоза используют системные ретиноиды, увлажняющие и кератолитические крема и мази, глазные капли. Однако действительно эффективных методов лечения данного заболевания в настоящее время не существует.

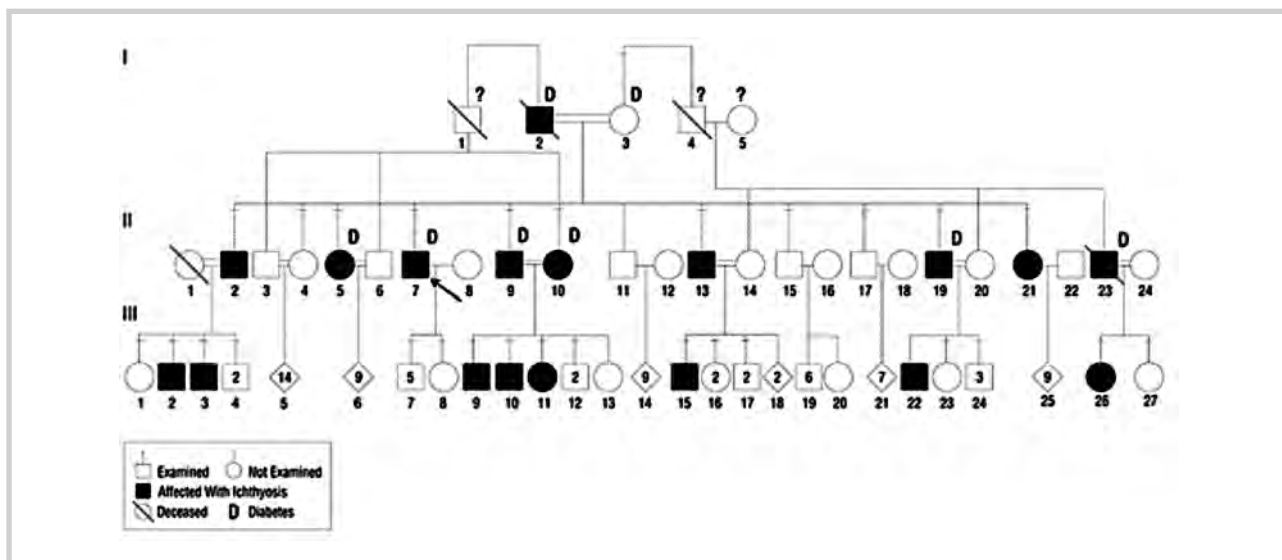


Рис. 5. Генеалогическое древо семьи с сочетанием СД 2-го типа и ихтиозиформного дерматоза.

В доступной литературе нами не обнаружено описаний сочетания врожденного ламеллярного ихтиоза и MODY 2-го типа. Имеются две публикации, в которых описывается сочетание СД 1-го типа и приобретенного ихтиоза, а также сочетание ихтиозиформного дерматоза с СД 2-го типа [16, 17]. В первой публикации приведено описание 14-летней девушки афроамериканского происхождения, страдающей СД 1-го типа в течение 6 мес. Проявления приобретенного ихтиоза в виде темных шелушащихся бляшек на задней поверхности шеи, в подмышечных впадинах, в области обеих болевых костей и крестца возникли вместе с симптомами диабета. Наследственность пациентки не была отягощена по заболеваниям кожи. Авторы связывают возникновение ихтиоза с декомпенсацией заболевания (HbA_{1c} 20,1%).

Во второй публикации прослеживается четкая связь между СД 2-го типа и ихтиозиформным дерматозом. Описаны три поколения арабской семьи, в

которой имеется несколько близкородственных браков (рис. 5). У 18 членов данной семьи отмечался ихтиозиформный дерматоз, из них у 7 человек имел место СД с инсулинорезистентностью. Всего СД страдали 8 членов этой семьи. Ихтиозиформный дерматоз был представлен мигрирующими кольцеобразными чешуйчатыми бляшками. Молекулярно-генетического исследования для уточнения этиологии ихтиоза не проводилось.

Заключение

Учитывая отсутствие данных в литературе о сочетании врожденного ламеллярного ихтиоза и MODY 2-го типа, а также локализацию ответственных генов на разных хромосомах и отсутствие указаний на возможное взаимодействие продуктов этих генов, следует полагать, что сочетание двух редких моногенных заболеваний является случайным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М: МИА 2011; 94, 102.
2. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет 2011; 1: 20—27.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Универсум Паблишинг 2006; 582—586.
4. Gardner D.S.L., Tai E.Sh. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). Diabet Metabol Synd Obes 2012; 5: 101—108.
5. Froguel P., Zouali H., Vionnet N. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 328: 697.
6. Yamagata K., Furuta H., Oda N. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). Nature 1996; 384: 458.
7. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). Nature 1996; 384: 455.
8. Borowiec M., Fendler W., Dusatkova P., Antosik K. Short Report: genetics HbA_{1c} -based diabetes diagnosis among patients withglucokinase mutation (GCK-MODY) is affected by a genetic variant of glucose-6-phosphatase (G6PC2). Diabet Med 2012; 29: 11: 1465—1469.
9. Carmen-María García-Herrero, Oscar Rubio-Cabezas, Sharona Azriel, Angel Gutierrez-Nogués. Functional Characterization of

- MODY 2 Mutations Highlights the Importance of the Fine-Tuning of Glucokinase and Its Role in Glucose Sensing. *PLoS One* 2012; 7: 1.
10. *Zelent D., Najafi H., Odili S., Buettger C., Weik-Collins H.* Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 306—310.
 11. *Lefevre C., Bouadjar B., Ferrand V., Tadini G., Megarbane A., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J.* Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 767—776.
 12. *Kelly E.J., Nakano M., Rohatgi P., Yarov-Yarovoy V., Rettie A.E.* Finding Homes for Orphan Cytochrome P450s: CYP4V2 and CYP4F22 in Disease States
 13. *Lefevre C., Bouadjar B., Ferrand V., Tadini G., Megarbane A., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J.* Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 767—776.
 14. *Rodríguez-Pazos L., Ginarte M., Vega A., Toribio J.* Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. *Actas Dermosifiliogr* 2012.
 15. *Vinzenz Oji, Heiko Traupe.* Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 4: 349—359.
 16. *Noah Scheinfeld J.D., Libkind M., Freilich S.* New-Onset Ichthyosis and Diabetes in a 14-Year-Old. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: Issue 6: 501—503.
 17. *Yosipovitch G., Mevorah B., David M., Feinmesser M., Hodak E., Gabay B., Ammash J., Elias P.M.* Migratory Ichthyosiform Dermatitis With Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin Resistance. *Arch Dermatol* 1999; 135: 10: 1237—1242.