

Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы

К.м.н. Ю.В. ТИХОНОВИЧ¹, проф. О.А. МАЛИЕВСКИЙ², д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

Синдром Донахью (лепрехаунизм) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене рецептора инсулина (INSR). Частота заболевания неизвестна. Кроме синдрома Донахью, дефекты INSR ассоциированы с синдромом Рабсона—Менденхолла и инсулинорезистентностью типа А. Фенотипически эти состояния различаются по тяжести клинических проявлений, возрасту манифестации и прогнозу.

Для пациентов с синдромом Донахью характерны выраженная инсулинорезистентность, отсутствие подкожной жировой клетчатки, задержка роста, увеличение наружных гениталий, стигмы дизэмбриогенеза. Патогенетическая терапия отсутствует. Прогноз крайне неблагоприятный: большинство пациентов погибают в течение первых двух лет жизни на фоне тяжелой гипотрофии и рецидивирующих инфекций. Диагностика основана на характерной клинической картине, значительном повышении уровня инсулина и С-пептида в крови, а также данных молекулярно-генетического исследования. Ранняя генетическая верификация синдрома Донахью необходима для проведения дифференциальной диагностики с другими формами сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью, выбора оптимальной тактики ведения таких пациентов, медико-генетического консультирования, касающегося дальнейшего планирования семьи.

Приведены основные данные по этиопатогенезу, клинико-лабораторным характеристикам, принципам диагностики и основам ведения пациентов с синдромом Донахью. Описан первый в РФ генетически подтвержденный случай заболевания.

Ключевые слова: перманентный неонатальный сахарный диабет, синдром Донахью, лепрехаунизм, мутации в INSR, инсулинорезистентность.

Description of the first genetically confirming case with Donahue's syndrome in Russia

YU.V. TIKHONOVICH^{1*}, O.A. MALIEVSKY², A.N. TYL'PAKOV¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia

Syndrome Donahue (leprechaunism) is a rare form of neonatal diabetes mellitus associated with INSR gene mutations.

There are three types of insulin resistance syndrome: Donohue syndrome, Rabson—Mendenhall syndrome and insulin resistance type A. These syndromes are distinguished from one another by severity of symptoms, age of onset and age of death. Donohue and Rabson—Mendenhall syndromes are associated with biallelic mutations in the α -subunit or/and β -subunit of INSR gene and are characterized by more severe phenotype and poor prognosis. Patients with Donohue syndrome usually die within the first two years of life. Life expectancy of patients with Rabson—Mendenhall syndrome is 5—15 years.

Most patients with insulin resistance type A have heterozygous mutations in the β -subunit and demonstrate mild phenotype. Here, we describe the first genetically confirmed case of syndrome Donahue in the Russian Federation.

Keywords: permanent neonatal diabetes mellitus, donohue syndrome, leprechaunism, insr gene mutations, insulin resistance.

doi: 10.14341/probl201662242-45

Синдром Донахью (лепрехаунизм) относится к редким формам неонатального сахарного диабета (НСД), связанного с мутациями в гене рецептора инсулина (INSR) [1—3].

Кроме синдрома Донахью, дефекты INSR ассоциированы с синдромом Рабсона—Менденхолла и инсулинорезистентностью типа А [3]. Фенотипически эти состояния различаются по тяжести клинических проявлений, возрасту манифестации и прогнозу.

Синдромы Донахью и Рабсона—Менденхолла связаны с биаалельными мутациями в α - и/или β -субъединицах INSR, характеризуются тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [4]. Продолжительность жизни у пациентов с синдромом Донахью редко превышает 2 года, у детей с синдромом Рабсона—Менденхолла варьирует в пределах 5—15 лет [5].

Инсулинорезистентность типа А связана с гетерозиготными мутациями в β -субъединице инсулинового рецептора и проявляется более мягким фенотипом [4]. Прогноз заболевания благоприятный.

Клинический случай

Ребенок от второй физиологической беременности, своевременных родов, с низкими весо-ростовыми показателями — при рождении масса 2180 г (SDS –3,5), длина тела 47 см (SDS –2,0). Брак неродственный, наследственность по сахарному диабету (СД) неотягощена. Старший ребенок в семье здоров.

С первых дней жизни отмечалась недостаточная прибавка массы тела на фоне адекватного кормления; с 1,5 мес — эпизоды глюкозурии при нормальном уровне сахара в крови.

В 4 мес при плановом обследовании впервые была выявлена гипергликемия до 16—21 ммоль/л. При поступлении ребенка в отделение эндокринологии по месту жительства имели место выраженный дефицит массы тела (3,5 кг, –5,7 SDS), резкое истончение подкожной жировой клетчатки, незначительная гиперпигментация подмышечных впадин, задержка психомоторного развития, стигмы

дисморфогенеза (низко посаженные увеличенные ушные раковины, широкий корень носа с вывернутыми ноздрями, длинный фильтр, микрогнатия). При лабораторном обследовании: повышение уровня HbA_{1c} до 15,8% (норма $\leq 6,0\%$). Уровень инсулина и С-пептида в дебюте заболевания не определялись, показатели липидного обмена были в пределах референсных значений. Данные о наличии синдрома мальабсорбции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, пороках развития внутренних органов отсутствовали. Размеры печени и селезенки соответствовали возрасту.

Ребенку был установлен диагноз НСД и по витальным показаниям была начата инсулинотерапия по базис-болюсной схеме в стартовой дозе 1,0 ед/кг/сут с последующим увеличением дозы до 3 ед/кг/сут. На фоне лечения сохранялась высокая вариабельность гликемии с постпрандиальным повышением до 15–20 ммоль/л. Несмотря на коррекцию энтерального питания, применение парентерального питания, ферментативную, инфузионную терапию, дефицит массы тела нарастал.

Учитывая высокую потребность в заместительной инсулинотерапии, отсутствие подкожной жировой клетчатки, прогрессирующую гипотрофию, характерные стигмы дизэмбриогенеза, был заподозрен синдром Донахью.

Для уточнения диагноза ребенку в 5-месячном возрасте было проведено молекулярно-генетическое исследование.

Применялся метод высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием технологии Ion Ampliseq («Life Technologies», США) и разработанной в ФБГУ ЭНЦ панели олигонуклеотидов, предназначенной для анализа 28 генов, ассоциированных с моногенными формами СД и врожденного гиперинсулинизма. Секвенирование проводили на секвенаторе PGM Ion Torrent («Life Technologies», США). Все выявленные мутации были подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

В экзоне 3 гена *INSR* была обнаружена гетерозиготная транзигция С>Т (с.766С>Т), приводящая к замене аргинина на цистеин в кодоне 256 (р.Р256С). В экзоне 17 выявлена гетерозиготная трансверсия G>Т в позиции 3089 (с.3089G>Т), приводящая к замене кодонов глицина на валин в положении 1030 (р.Г1030V).

В 6 мес ребенок умер от вирусно-бактериальной инфекции, осложнившейся пневмонией и сепсисом. Данные патоморфологического исследования авторам статьи недоступны.

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. Секвенирование по Сэнгеру проводили на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer

3130 («Applied Biosystems», США). Для высокопроизводительного параллельного секвенирования использовалась библиотека ампликонов, полученная в результате мультиплексной ПЦР с использованием панели Custom Ion AmpliSeq («Life Technologies», США), включавшей праймеры для амплификации 28 генов, ассоциированных с наследственными вариантами СД и врожденного гиперинсулинизма.

Обсуждение

Синдром Донахью впервые описан в 1948 г. [1] и в 1954 г. получил название лепрехаунизм («leprechaun» — гном) [2]. В 1979 г. доказана связь синдрома с нарушением инсулинсвязывающей активности рецептора инсулина [6]. В 1993 г. Н. Psiachou и соавт. [7] впервые описали гомозиготную нонсенс-мутацию в гене *INSR* девочки с лепрехаунизмом.

Рецептор инсулина представляет собой гетотетрамер, состоящий из двух внеклеточных α - и двух трансмембранных β -субъединиц, связанных дисульфидными мостиками. N-концевые домены α -субъединиц образуют лигандсвязывающий центр. β -Субъединица содержит внеклеточный и трансмембранный домен, а также внутриклеточную часть, обладающую тирозинкиназной активностью [8, 9].

Связывание инсулина с α -субъединицей приводит к аутофосфорилированию β -субъединиц и активации тирозинкиназного домена, запускающего каскад внутриклеточных реакций, обеспечивающих биологические эффекты гормона [10].

Ген рецептора инсулина (*INSR*) локализован на коротком плече 19-й хромосомы и состоит из 22 экзонов [11]. Первые 11 экзонов кодируют α -субъединицу, последние 11 экзонов — β -субъединицу рецептора [11]. Мутации в α -субъединице *INSR* чаще встречаются у пациентов с синдромом Донахью, тогда как мутации в β -субъединице более характерны для пациентов с синдромом Рабсона—Менденхолла [12].

В зависимости от нарушения функции рецептора мутации в гене *INSR* делятся на 5 классов [13, 14]: 1) мутации, вызывающие уменьшение биосинтеза инсулина путем снижения количества мРНК и/или

Сведения об авторах:

Тихонович Юлия Викторовна — к.м.н., н.с. Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yuliatihonovich@mail.ru;

Малиевский Олег Артурович — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России Уфа, Россия, e-mail: malievsky@list.ru;

Тюльпачев Анатолий Николаевич — д.м.н., зав. отд. наследственных эндокринопатий Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ant@endocrincentr.ru

подавления ее трансляции; 2) мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) мутации, сопровождающиеся снижением активности рецепторной тирозинкиназы; 5) мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора.

В настоящее время описано около 130 мутаций в гене *INSR*, связанных с синдромом Донахью [15]. Большинство из них относятся к миссенс-мутациям, реже встречаются нонсенс-, сплайсинг-мутации, делеции и инсерции [12].

В нашем случае были выявлены сочетанные миссенс-мутации p.R256C и p.G1030V в α - и β -субъединицах рецептора соответственно. Мутация p.R256C описана ранее [16] и расположена в лиганд-связывающем домене *INSR*. Замена аминокислоты на этом участке приводит к тяжелым дефектам связывания инсулина. Мутация p.G1030V ранее не была описана, однако известно, что аминокислотный остаток G1030 участвует в формировании тирозинкиназного домена, консервативного у большинства видов млекопитающих. Мутации на данном участке приводят к нарушению тирозинкиназной активности рецептора.

Диагностика синдрома Донахью основана на характерной клинической картине, значительном повышении уровня инсулина и С-пептида в крови, данных молекулярно-генетического обследования. Повышение уровня гликированного гемоглобина в этом возрасте может быть недостоверным из-за присутствия фетального гемоглобина.

Клинически для пациентов с синдромом Донахью характерны выраженная гиперинсулинемия, *acantosis nigricans*, пре- и постнатальная задержка роста, резкое истончение или отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гипертрихоз, увеличение гениталий у мальчиков, клиторомегалия и/или поликистозные яичники у девочек, стигмы дизэмбриогенеза — «лицо эльфа» (шаровидные глаза, микрогнатия, низкое расположение и увеличение ушных раковин).

У ряда пациентов описаны гипертрофическая кардиомиопатия [17–19], пролапс прямой кишки [18], гиперкальциурия и нефрокальциноз [20].

Изменения углеводного обмена характеризуются нарушением толерантности к углеводам или СД с гипогликемией натощак и высоким уровнем постпрандиальной гликемии. Со временем развивается персистирующая гипергликемия со склонностью к эпизодам кетоацидоза. В отличие от липоатрофического СД для пациентов с синдромом Донахью не характерны нарушение липидного обмена и жировая инфильтрация печени [21].

В нашем случае обращал на себя внимание выраженный дефицит массы тела с отсутствием положительной динамики на фоне адекватной коррекции питания и введения высоких доз инсулина, что,

наряду с фенотипическими особенностями, позволило заподозрить диагноз. В то же время у пациента отсутствовали характерные для данного синдрома гипертрихоз, увеличение наружных гениталий, гипертрофическая кардиомиопатия, нефрокальциноз. Нарушения углеводного обмена проявлялись повышением как базального, так и постпрандиального уровней гликемии. Гипогликемии натощак, описанные у пациентов с данным заболеванием, в нашем случае зарегистрированы не были.

Дифференциальный диагноз может проводиться с формами липоатрофического СД, в частности с синдромом Берардинелли—Сейпа. Важным диагностическим критерием в этом случае является отсутствие у пациентов с синдромом Донахью гипертриглицеридемии и жировой инфильтрации печени.

Лечение заболевания в большинстве случаев симптоматическое. С целью компенсации углеводного обмена обычно используются высокие дозы инсулина. В 2013 г. R. Brown и соавт. [22] показали улучшение гликемического контроля у 5 пациентов с синдромом Рабсона—Менденхолла при подкожном введении рекомбинантного человеческого метиллептина (метрелептин), причем в 2 случаях препарат применялся в течение 10 лет.

Учитывая гомологичное строение рецепторов инсулина и ИФР-1, рядом авторов [23–26] продемонстрировано улучшение весо-ростовых показателей, снижение уровня HbA_{1c} и увеличение продолжительности жизни у пациентов с синдромом Донахью при применении рекомбинантного ИФР-1 (рИФР-1) как отдельно, так и в сочетании с рекомбинантным ИФРСБЗ (рИФРСБЗ). Наибольшая на сегодняшний день продолжительность жизни на фоне терапии рИФР-1 (24 года) была описана японскими авторами в 2013 г. [26]. Однако длительное использование препарата может быть сопряжено с риском развития диабетической ретинопатии, глаукомы и новообразований.

В нашем случае тяжесть состояния пациента была обусловлена нарастающей гипотрофией, резистентной к традиционному лечению. Назначение инсулинотерапии по интенсифицированной схеме в дозе до 3 ед/кг/сут несколько улучшило гликемический профиль пациента, но не повлияло на исход заболевания.

Заключение

Описанный случай демонстрирует особенности течения НСД у пациентов с синдромом Донахью. Трудности диагностики заболевания и ведения таких пациентов могут быть связаны с низкой частотой встречаемости патологии, общей тяжестью состояния пациентов, отсутствием практики обязательного определения уровней С-пептида и/или инсулина в дебюте НСД.

Ранняя генетическая верификация необходима для дифференциальной диагностики с другими формами СД, протекающего с выраженной инсулинорезистентностью, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и медико-генетического консультирования по вопросам дальнейшего планирования семьи.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Молекулярно-генетическое исследование было проведено при содействии фонда поддержки и развития филантропии КАФ. Авторы сообщают об отсутствии явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Donohue WL. Clinicopathologic Conference at the Hospital for Sick Children. *J Pediatr*. 1948;32(6):739-748. doi: 10.1016/s0022-3476(48)80231-3.
- Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr*. 1954;45(5):505-519. doi: 10.1016/s0022-3476(54)80113-2.
- Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H, et al. Mutations in Insulin-Receptor Gene in Insulin-Resistant Patients. *Diabetes Care*. 1990;13(3):257-279. doi: 10.2337/diacare.13.3.257.
- Longo N, Wang Y, Smith SA, et al. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet*. 2002;11(12):1465-1475. doi: 10.1093/hmg/11.12.1465.
- Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical Course of Genetic Diseases of the Insulin Receptor (Type A and Rabson—Mendenhall Syndromes). *Medicine*. 2004;83(4):209-222. doi: 10.1097/01.md.0000133625.73570.54.
- Schilling EE, Rechler MM, Grunfeld C, Rosenberg AM. Primary defect of insulin receptors in skin fibroblasts cultured from an infant with leprechaunism and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(11):5877-5881. PMC411755.
- Psiachou H, Mitton S, Alaghband-Zadeh J, et al. Leprechaunism and homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene. *The Lancet*. 1993;342(8876):924. doi: 10.1016/0140-6736(93)91970-w.
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*. 1985;40(4):747-758. doi: 10.1016/0092-8674(85)90334-4.
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature*. 1985;313(6005):756-761. doi: 10.1038/313756a0.
- White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem*. 1994;269(1):1-4.
- Seino S, Seino M, Nishi S, Bell GI. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86(1):114-118.
- Thiel CT, Knebel B, Knerr I, et al. Two novel mutations in the insulin binding subunit of the insulin receptor gene without insulin binding impairment in a patient with Rabson—Mendenhall syndrome. *Mol Genet Metab*. 2008;94(3):356-362. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.02.013.
- Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H, et al. Mutations in Insulin-Receptor Gene in Insulin-Resistant Patients. *Diabetes Care*. 1990;13(3):257-279. doi: 10.2337/diacare.13.3.257.
- Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*. 1992;41(11):1473-1490. doi: 10.2337/diabetes.41.11.1473.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med*. 2009;1(1):13. doi: 10.1186/gm13.
- Thiel CT, Knebel B, Knerr I, et al. Two novel mutations in the insulin binding subunit of the insulin receptor gene without insulin binding impairment in a patient with Rabson—Mendenhall syndrome. *Mol Genet Metab*. 2008;94(3):356-362. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.02.013.
- Hovnik T, Bratanič N, Podkrajšek KT, et al. Severe progressive obstructive cardiomyopathy and renal tubular dysfunction in Donohue syndrome with decreased insulin receptor autophosphorylation due to a novel INSR mutation. *Eur J Pediatr*. 2012;172(8):1125-1129. doi: 10.1007/s00431-012-1901-7.
- Falik Zaccari TC, Kalfon L, Klar A, et al. Two novel mutations identified in familial cases with Donohue syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2014;2(1):64-72. doi: 10.1002/mgg3.43.
- Baykan A, Cansever M, Konuskan B, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy with Leprechaunism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(4). doi: 10.1515/jpem.2008.21.4.317.
- Simpkin A, Cochran E, Cameron F, et al. Insulin Receptor and the Kidney: Nephrocalcinosis in Patients with Recessive INSR Mutations. *Nephron Physiology*. 2014;128(3-4):55-61. doi: 10.1159/000366225.
- Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. *J Clin Endocr Metab*. 2003;88(10):4840-4847. doi: 10.1210/jc.2003-030855.
- Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin Improves Blood Glucose in Patients With Insulin Receptor Mutations. *J Clin Endocr Metab*. 2013;98(11):E1749-E1756. doi: 10.1210/jc.2013-2317.
- Weber DR, Stancescu DE, Semple R, et al. Continuous subcutaneous IGF-1 therapy via insulin pump in a patient with Donohue syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;0(0). doi: 10.1515/jpem-2013-0402.
- Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T, et al. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) reduces hyperglycaemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia*. 1991;34(9):675-679. doi: 10.1007/bf00400998.
- Kitamei H, Yokoi M, Kase M, Ohno S. Retinal neovascularization during treatment with IGF-1 for insulin resistance syndrome. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005;243(7):715-717. doi: 10.1007/s00417-004-1093-6.
- Jo W, Sudo S, Nakamura A, et al. Development of Endometrial Carcinoma in a Patient with Leprechaunism (Donohue Syndrome). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2013;22(2):33-38. doi: 10.1297/cpe.22.33.