Семейный случай инсулинзависимого сахарного диабета с мутацией в гене *PTF1A*

© Г.Н. Светлова[1], Т.Л. Кураева[1,2], Е.А. Сечко[1]*, В.А. Петеркова[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Сахарный диабет (СД) — генетически гетерогенное заболевание, и часть случаев СД 1-го типа (СД1) обусловлены мутацией одного гена.

Ребенок болен СД с 1 года, получает инсулин, течение СД лабильное. HbA_{1c} 9,9—11,4%. Обследован в 14 лет, длительность заболевания 13 лет. Суточная доза инсулина 1,15—1,35 ед/кг. Из осложнений СД начальные проявления дистальной диабетической полинейропатии, хайропатия. СД1 с множественными осложнениями у матери (39 лет) и у бабушки (74 года). При генетическом исследовании у всех трех членов семьи выявлена гетерозиготная замена в гене *PTF1A* p.P274, патологическая значимость которой неизвестна.

В настоящее время нельзя утверждать, что выявленная мутация является этиологическим фактором СД в описанном случае. Не исключен СД1 у данного ребенка, поскольку специфичные АТ не исследовались. Однако мутация выявлена у всех трех членов одной семьи с СД, что не исключает обнаружение новой, ранее не описанной формы MODY.

Ключевые слова: моногенный сахарный диабет, клинический случай, MODY, PTF1A.

A familial case of insulin-dependent diabetes mellitus with a mutation in the *PTF1A* gene

© Galina N. Svetlova[1], Tamara L. Kuraeva[1,2], Elena A. Sechko[1]*,Valentina A. Peterkova[1,2]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) is a genetically heterogeneous disease, and some cases of type 1 diabetes mellitus (T1DM) are caused by a mutation of one gene. The child has suffered from brittle diabetes since the age of 1 year and received insulin. The HbA_{1c} level is 9.9—11.4%. The patient was examined at the age of 14 years; the disease duration is 13 years. The daily dose of insulin is 1.15—1.35 U/kg. DM complications include initial manifestations of distal diabetic polyneuropathy as well as cheiropathy. The mother (39 years) and grandmother (74 years) have T1DM with multiple complications. A genetic study revealed that all three family members had a heterozygous substitution p.P274 in the *PTF1A* gene with an unknown pathological significance.

At present, it can not be asserted that the identified mutation is the etiologic factor of diabetes in the described case. We can not exclude T1DM in this child because specific antibodies have not been tested. However, the mutation is detected in all three members of the same family with diabetes, which does not exclude the discovery of a new form of MODY, not described earlier.

Keywords: monogenic diabetes mellitus, clinical case, MODY, PTF1A.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является наиболее распространенной формой сахарного диабета (СД) в детском возрасте и встречается в 90% всех случаев у детей [1]. С развитием молекулярной генетики стало очевидным, что СД — генетически гетерогенное заболевание, и часть случаев СД, которые клинически протекают, как СД1, обусловлены не иммунной деструкцией β-клеток, а мутацией одного гена, т.е. являются моногенными заболеваниями. К ним относятся, в частности, MODY, АПС1, неонатальный СД.

Моногенный СД (МГСД) — это группа неиммунных нарушений углеводного обмена, обусловленных мутациями различных генов, отвечающих за развитие или функцию β-клеток. Чаще всего под МГСД подразумевают MODY (акроним названия *maturity-onset diabetes of the young* — диабет взрослого типа у молодых лиц), характеризующийся мягким течением, развитием в подростковом или раннем взрослом возрасте (до 25 лет) и аутосомно-доминантным типом наследования. Однако течение МГСД может быть сходным с СД1 [2, 3]. В настоящее время известно 13 генов, мутации в которых приводят к MODY. Наиболее часто у пациентов с фенотипом MODY мутации выявляются в генах *GCK* и *HNF1A*. Также к МГСД относится неонатальный СД, в основе которого лежат рецессивные мутации более 10 генов, участвующих в развитии поджелудочной железы, формировании островкового аппарата или определяющих функцию β-клеток; чаще всего мутации выявляются в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS*. Гомозиготные мутации в этих генах являются причиной развития неонатального СД, а гетерозиготные — MODY [4].

В настоящее время ведется дальнейший активный поиск генов-кандидатов, которые могут приводить к МГСД.

Между разными формами МГСД существуют значительные различия в степени гипергликемии, терапевтической тактике, риске осложнений и сопутствующей внепанкреатической патологии. Выявление этиологии СД позволяет предвидеть клиническое течение заболевания, определить риск возможных осложнений, персонализировать тера-

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl8635

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl8635

певтическую тактику, а также провести генетическое консультирование и молекулярно-генетическое тестирование других членов семьи.

Описание случая

Мальчик *М.*, от первой беременности, протекавшей на фоне декомпенсированного инсулинзависимого СД у матери. Роды в срок посредством кесарева сечения. При рождении масса тела 3800 г (SDS 0,52), длина тела 53 см (SDS 1,25). Закричал сразу, на 5-й минуте наблюдалась остановка дыхания, переведен в реанимационное отделение, находился 3 сут на ИВЛ. Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Анамнез заболевания. Ребенок болен СД1 с 1 года 3 мес. При манифестации отмечалась полиурия, «липкая» моча, снижение массы тела. Гликемия 15 ммоль/л, без кетоза. В течение 1-го месяца заболевания стабильных показателей гликемии стремились добиться безуглеводной диетой. При расширении диеты потребовалось назначение инсулина по интенсифицированной схеме.

В отделении сахарного диабета НИИ детской эндокринологии ЭНЦ ребенок наблюдается с 2,5 лет. Тогда же диагностирован субклинический гипотиреоз, назначена терапия L-тироксином в дозе 37,5 мкг. На протяжении 13 лет наблюдения течение СД лабильное, однако тяжелых кетоацидозов не было. В возрасте 4 лет перенес гипогликемию (гликемия 0,6 ммоль/л), которую удалось купировать приемом легкоусвояемых углеводов. При HLA-типировании выявлены два предрасполагающих гаплотипа. Специфические панкреатические антитела (АТ) не исследовались. В 12 лет диагностирована хайропатия 1—2-й степени. В 13 лет переведен на помповую инсулинотерапию. Колебания уровня HbA_{1c} на фоне интенсифицированной терапии 9,9—11,4%, через 3 мес после перевода на помповую терапию — 7,4%.

Последнее обследование в ФГБУ ЭНЦ в возрасте 14 лет. Ребенок находился на помповой инсулинотерапии, суточная доза инсулина 60—70 ед (1,15—1,35 ед/кг).

Данные физикального осмотра. Рост 155 см (SDS — 0,85), масса тела 52 кг, ИМТ 21,6 кг/м^2 (SDS ИМТ 0,63). Конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, чистые. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Щитовидная железа не увеличена, плотноватая, подвижная при глотании. ЧСС 80 уд/мин, АД 100/60 мм рт.ст. Печень не увеличена. Половое развитие Таннер 3, объем яичек d=l=15 мл.

Данные лабораторного обследования. Уровень HbA_{1c} составил 8,9%. Общеклинический анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи — глюкозурия. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперхолестеринемия, дислипидемия (уровень общего холестерина 6,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,8 ммоль/л). Эндогенная секреция инсулина следовая: уровень С-пептида 0,1 нг/мл. По данным гормонального профиля, у ребенка медикаментозный эутиреоз (на фоне приема L-тироксина 37,5 мкг): ТТГ 2,4 мМЕ/л (0,53—5,27) , Т4 св 12,3 пмоль/л (10—17,7). В биохимическом анализе разовой порции мочи определяется умеренная гиперальбуминурия (47—50 мг/л), в суточной моче — альбумин в пределах нормы.

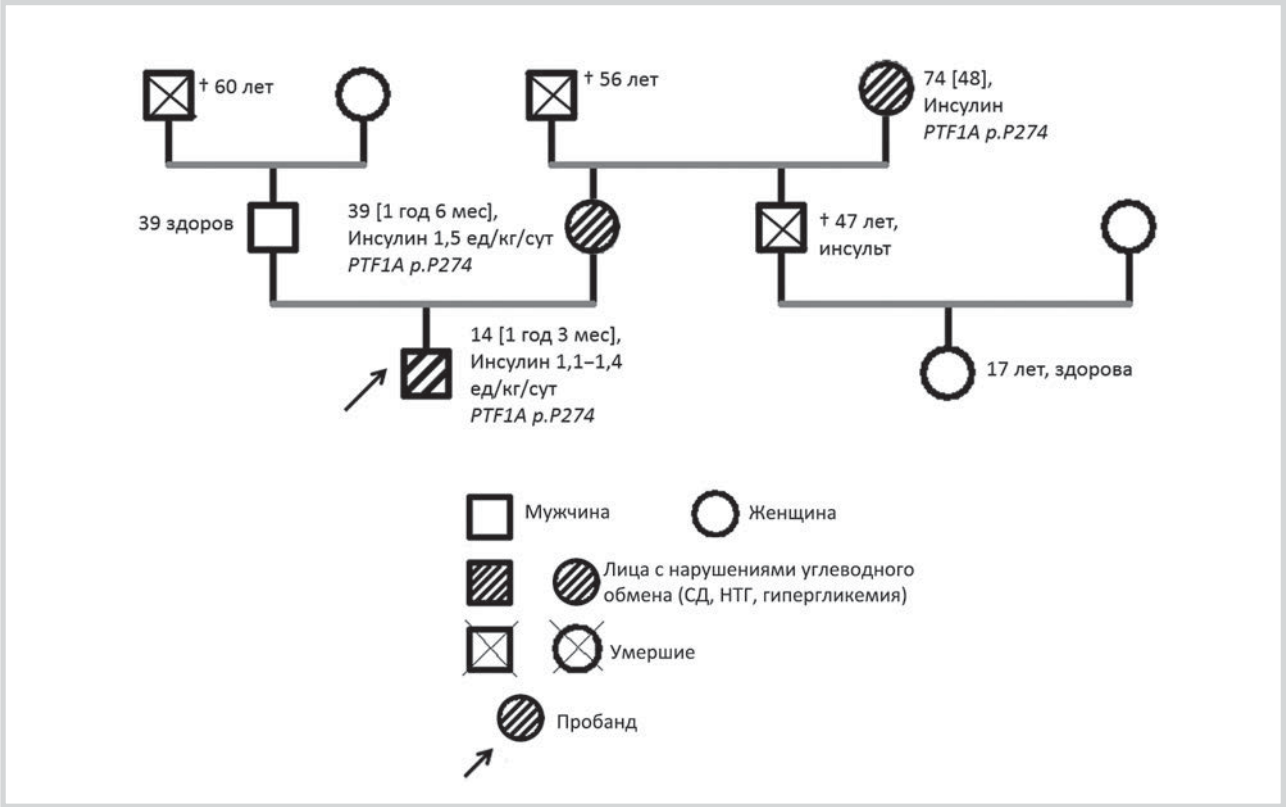
Данные инструментального обследования. ЭКГ — без особенностей. УЗИ брюшной полости — признаки диффузных изменений ткани поджелудочной железы. Эхографических признаков патологии почек не выявлено.

По данным осмотра офтальмолога, миопия высокой степени, расходящиеся содружественное косоглазие, данных за диабетическую ретинопатию нет. Заключение невролога: начальные проявления дистальной диабетической полинейропатии.

Наследственный анамнез. У матери СД1 диагностирован в возрасте 1,5 лет, манифестация острая, без кетоза. Получает инсулин с дебюта заболевания. При последнем обследовании в возрасте 39 лет доза инсулина составила 1,5 ед/кг, уровень HbA_{1c} — 9,8%. Самоконтроль нерегулярный, компенсация углеводного обмена отсутствовала на всем протяжении заболевания. В 13 лет диагностирована диабетическая ретинопатия, в 31 год проведена лазеркоагуляция сетчатки. В 39 лет диагностирована макулопатия, начальная катаракта. В 20 лет на фоне острого пиелонефрита зафиксирована протеинтурия. В 39 лет выявлена микроальбуминурия, назначены ингибиторы АПФ. В 13 лет появились жалобы на онемение и зябкость стоп, в 31 год — затруднение походки, неустойчивость в положении стоя, с 34 лет — нарушение походки (волочение левой ноги). В 34 года отмечалось появление раневого дефекта на I пальце левой стопы, в 38 лет проведена ампутация I пальца левой стопы по поводу остеомиелита. При обследовании диагностирована остеоартропатия, микро- и макроангиопатия нижних конечностей.

У бабушки, 74 лет, СД1 диагностирован в 48 лет, получает инсулин по интенсифицированной схеме с манифестации. Данные о течении СД и осложнениях отсутствуют. Родословная семьи представлена на **рисунке**.

Учитывая отягощенный наследственный анамнез по СД в трех поколениях, заподозрена моногенная природа СД; кровь ребенка, матери и бабушки была направлена на молекулярно-генетическое исследование панели генов *GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK,*



Родословная семьи пробанда.

CEL, KLF11, SCHAD, GCGR методом параллельного секвенирования на платформе Ion Torrent, панель custom Ampliseq DM_HI (лаборатория наследственный эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ, зав. лаб. — д.м.н. А.Н. Тюльпаков). Выявлена гетерозиготная замена в гене *PTF1A* p.P274, патологическая значимость данной мутации неизвестна.

Обсуждение

СД1 характеризуются хроническим иммуноопосредованным разрушением β-клеток поджелудочной железы, которое ведет к абсолютному дефициту инсулина [5]. Этиология заболевания мультифакториальная; в основе лежат генетическая предрасположенность и влияние факторов окружающей среды. Маркерами СД1 являются специфические панкреатические антитела (GAD, IA2, ZnT8) [6] и специфические комбинации аллелей HLA [7]. Для СД1 высокая концентрация СД в семье не характерна; семейная агрегация встречается примерно в 10% случаев [8].

При аутосомно-доминантном наследовании СД более вероятно наличие MODY, клиническое течение которого достаточно разнообразно (от легкой гипергликемии до инсулинзависимого СД). Для MODY характерно отсутствие специфических АТ и начало СД в возрасте до 25 лет.

В описанном случае у пробанда специфические антитела в дебюте заболевания не исследовались, а определение их при длительности заболевания 13 лет неинформативно, поскольку через 7—11 лет от начала СД1 их диагностическая значимость резко снижается [10]. В настоящее время исключить аутоиммунное поражение β-клеток невозможно. При исследовании HLA-гаплотипов выявлен генотип высокого риска развития СД1. Однако аутосомно-доминантное наследование в семье (СД в трех поколениях) с одинаковым фенотипом СД у пробанда и матери позволило заподозрить моногенную форму СД и направить кровь пробанда, его матери и бабушки на молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. У всех троих была выявлена гетерозиготная мутация в гене *PTF1A*.

Ген *PTF1A* кодирует транскрипционный фактор и экспрессируется на ранних стадиях в предшественниках протоков поджелудочной железы, ее экзокринных и эндокринных клетках [11—13]. Таким образом, *PTF1A* учувствует в развитии поджелудочной железы. В исследованиях, проведенных на мышах, установлена важная роль *PTF1A* в развитии мозжечка. В 2004 г. показано, что гомозиготные мутации в гене *PTF1A* могут приводить к неонатальному СД с агенезией поджелудочной железы, гипо-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl8635

плазией мозжечка и центральной респираторной дисфункцией [14].

Изолированная агенезия поджелудочной железы при гомозиготных мутациях в гене *PTF1A* описана у 10 пробандов и 4 сибсов. У всех пробандов СД манифестировал в неонатальном периоде. У 3 из 4 сибсов СД был диагностирован в возрасте 8, 10, 22 лет [15]. У всех была экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Описаны случаи сочетания неонатального СД и микроцефалии [14], в ряде случаев отмечалась дистрофия зрительного нерва [16].

Полиморфизм клинического течения СД, обусловленного гомозиготными мутациями в гене *PTF1A*, проявляется даже в пределах одной семьи. Описана семья, в которой у пробанда СД манифестировал на 1-м месяце жизни с выраженной сниженной секрецией инсулина, потребовавшей терапии инсулином с момента диагностики СД; тогда же была выявлена выраженная экзокринная недостаточность поджелудочной железы. У старшей сестры инсулинзависимый СД диагностирован в возрасте 9,5 года, экзокринная недостаточность поджелудочной железы отсутствовала [17].

Мы не нашли в доступной литературе случаев аутосомно-доминантного СД, обусловленного гетерозиготными мутациями в гене *PTF1A*. По нашему мнению, в настоящее время нельзя утверждать, что выявленная мутация является этиологическим фактором СД в описанном случае. Не исключен СД1 у данного ребенка, поскольку специфичные АТ не исследовались. Однако мутация выявлена у всех трех членов одной семьи с СД, что не исключает обнаружения новой, ранее не описанной формы MODY.

С развитием генетики становится все более очевидным, что СД, включая инсулинзависимую форму, — генетически крайне гетерогенное заболевание. Определение этиологического фактора позволяет прогнозировать течение заболевания, проводить генетическое консультирование и даже модифицировать терапевтическую тактику. Выявление гетерозиготной мутации в гене *PNF1A* у трех членов одной семьи с фенотипом СД1 косвенно подтверждает возможное участие данной мутации в развитии СД. Приведенные данные расширяют наши знания о генетических основах СД, однако роль гетерозиготных мутаций в гене *PNF1A* в развитии СД требует дальнейшего изучения. Выявление повторных случаев данной мутации с подобным фенотипом могло бы подтвердить наше предположение о существовании новой моногенной формы инсулинзависимого СД.

Заключение

Выявление гетерозиготной мутации в гене *PNF1A* у трех членов одной семьи с фенотипом СД1 косвенно подтверждает участие данной мутации в развитии СД. Данный клинический случай расширяет наши знания о генетических основах СД, но роль гетерозиготных мутаций в гене *PNF1A* в развитии СД требует дальнейшего изучения. Выявление повторных случаев данной мутации с подобным фенотипом могло бы подтвердить наше предположение о существовании новой моногенной формы инсулинзависимого СД.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Медицинская информация публикуется с письменного согласия пациента.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. International Diabetes F. *IDF Diabetes Atlas*. 6-th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F. 2013.
2. Fajans SS, Bell GI. Mody. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-1884. doi: 10.2337/dc11-0035
3. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-980. doi: 10.1056/NEJMra002168
4. Kavvoura FK, Owen KR. Monogenic diabetes. *Medicine*. 2014;42(12):692-697. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.009
5. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:4-17. doi: 10.1111/pedi.12186.
6. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014;164(2):110-121. doi: 10.1016/j.trsl.2014.02.004
7. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-2140. doi: 10.2337/db12-1398
8. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009;52(9):1820-1828. doi: 10.1007/s00125-009-1427-3
9. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-553. doi: 10.1007/s00125-008-0942-y
10. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, et al. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatrica*. 2000;89(1):46-51. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb01186.x
11. Krapp A, Knofler M, Ledermann B, et al. The bHLH protein PTF1-p48 is essential for the formation of the exocrine and the correct spatial organization of the endocrine pancreas. *Genes & Development*. 1998;12(23):3752-3763. doi: 10.1101/gad.12.23.3752

12. Adell T, Gomez-Cuadrado A, Skoudy A, et al. Role of the basic helix-loop-helix transcription factor p48 in the differentiation phenotype of exocrine pancreas cancer cells. *Cell Growth Differ*. 2000;11(3):137-147.
13. Rose SD, Swift GH, Peyton MJ, et al. The role of PTF1-P48 in pancreatic acinar gene expression. *J Biol Chem*. 2001;276(47):44018-44026. doi: 10.1074/jbc.M106264200
14. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*. 2004;36(12):1301-1305. doi: 10.1038/ng1475
15. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet*. 2014;46(1):61-64. doi: 10.1038/ng.2826
16. Al-Shammari M, Al-Husain M, Al-Kharfy T, Alkuraya FS. A novel PTF1A mutation in a patient with severe pancreatic and cerebellar involvement. *Clin Genet*. 2011;80(2):196-198. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01613.x
17. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, et al. Variable Phenotype of Diabetes Mellitus in Siblings with a Homozygous PTF1A Enhancer Mutation.*Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):206-211. doi: 10.1159/000435782

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
***Сечко Елена Александровна** — к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм.Ульянова 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8181-5572; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru
Петеркова Валентина Александровна — д.м.н., проф., акад. РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5507-4627; e-mail: peterkovava@hotmail.com
Светлова Галина Николаевна — к.м.н. [Galina N. Svetlova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4328-2090; eLibrary SPIN: 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru
Кураева Тамара Леонидовна — д.м.н., проф. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4950-3920; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ
Рукопись получена: 19.03.17. Одобрена к публикации: 20.06.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Петеркова В.А. Семейный случай инсулинзависимого сахарного диабета с мутацией в гене *PTF1A*. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 2. — С. 111-115. doi: 10.14341/probl8635

TO CITE THIS ARTICLE:
Svetlova GN, Kuraeva TL, Sechko EA, Peterkova VA. A familial case of insulin-dependent diabetes mellitus with a mutation in the *PTF1A* gene. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):111-115. doi: 10.14341/probl8635