

«Транзиторный» неонатальный диабет вследствие дупликации в 6-й хромосоме [dup(6)(q24.2q24.2) de novo]

И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.В. Ремизов,
Л.Н. Шербачева, Е.В. Панфилова, В.П. Максимова,
I. K. Temple, J.P. Shield

Государственное учреждение
Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва
Sulisbury District Hospital, Sulisbury, UK

Изучение молекулярно-генетических основ сахарного диабета (СД) является одной из актуальных проблем диабетологии. Генетическая гетерогенность СД, сложное взаимоотношение между «диабетогенными» генами и «генами-пособниками» затрудняет решение этой проблемы. К настоящему времени удалось установить генетическую природу только некоторых моногенных форм заболевания, таких как MODY, «митохондриальный» диабет [1]. Несмотря на то, что в структуре СД на эти формы приходится небольшая доля, тем не менее изучение их генетической природы позволяет глубже понять механизмы развития диабета, значение для прогнозирования и медико-генетического консультирования в семьях больных СД.

В последние годы успехи достигнуты также в понимании молекулярных механизмов другого редкого варианта диабета — неонатального сахарного диабета [6]. Выделяют 2 формы неонатального диабета: «транзиторный» (ТНД) и перманентный (ПНД). Однако, поскольку проявления ТНД и ПНД в период дебюта имеют много общих черт, отграничить эти два состояния нередко можно лишь при динамическом наблюдении или с помощью молекулярно-генетического исследования. В связи с особенностями течения этой редкой формы заболевания, а также отсутствием описания ТНД в отечественной литературе приводим собственное наблюдение ТНД с результатами молекулярно-генетического исследования [24].

А. М., 14 лет (рис.1), поступила в детское отделение ЭНЦ РАМН для обследования и уточнения диагноза. Наследственность по СД 1 и 2 типа не отягощена. Ребенок от 1-й, протекавшей с токсикозом во II половине, беременности. Роды на 41-42-й нед. Масса тела при рождении 2100 г, длина 49 см. На 19-м дне жизни в связи с беспокойством, непрерывным плачем, отсутствием аппетита, белым налетом на языке ребенок был госпитализирован. При обследовании выявлена гипергликемия натощак (17-25 ммоль/л), глюкозурия — 1,5 %. Реакция на ацетон отрицательная. Диагностирован СД 1 типа, назначен инсулин 0,5 Ед 2 раза в сутки. В возрасте 1,5 мес. у девочки появились гипогликемии, доза инсулина была снижена до 0,5 Ед/сут. В связи с повторением гипогликемических состояний в возрасте 2 мес. мать самостоятельно отменила инсулин.

В возрасте 1 года рост ребенка составил 74 см, масса тела

9700 г, психомоторное развитие соответствовало возрасту. В дошкольном возрасте девочка часто болела острыми респираторными заболеваниями, перенесла скарлатину, 3 черепно-мозговые травмы. Гликемия натощак на протяжении более 11 лет не превышала 6,7 ммоль/л. В возрасте 11,5 лет после психического стресса отмечалось повышение гликемии натощак до 8,7 ммоль/л, глюкозурия составляла 6-13 г.

В стационаре выставлен диагноз: нарушение толерантности к углеводам, назначена диета 9. Через 10 мес., после расширения диеты, наступило ухудшение состояния — появилась жажда, полиурия, гликемия повысилась до 11 ммоль/л. При госпитализации назначен инсулин в интенсифицированном режиме в суточной дозе 14 Ед (2 Ед Актрапид перед завтраком, обедом и ужином и 4 Ед Протафана утром и вечером). Через 6 мес. в связи с гипогликемическими состояниями инсулин был отменен.

Через 1,5 года при обследовании в стационаре жалоб не предъявляла. Масса тела 38,9 кг (10 перцентиль). Рост 156 см (50 перцентиль); астеничного телосложения, пониженного питания. Гликемия в течение суток 4,6-9,5 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина А1с 9,8 % (норма до 6,4 %), HbA1 11% (норма до 7,8 %), ИРИ 6,7 мкЕд/л (норма 3-25 мкЕд/л); С-пептид 0,36 нг/мл (норма 1,1-3,2 нг/мл). На глазном дне изменений не выявлено. Диагностирована дистальная полинейропатия.

Назначена инсулинотерапия в суточной дозе 5 Ед (0,12 Ед/кг)

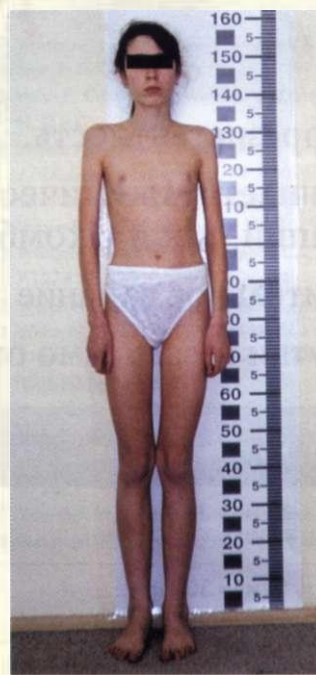


Рис. 1. А. М., 14 лет, «транзиторный» неонатальный сахарный диабет.

(3 Ед Протафана утром и 2 Ед вечером). Выписана с диагнозом неонатального сахарного диабета. После выписки течение заболевания стабильное – гликемия варьировала в пределах 5,0-7,0 ммоль/л, аглюкозурия на протяжении 7 мес. Однако на фоне затяжного ОРВИ гликемия повысилась до 13 ммоль/л, глюкоза в моче – до 5%, что послужило основанием для увеличения дозы и назначения короткодействующего инсулина. Суточная доза инсулина составила 17 Ед (0,5 Ед/кг).

При повторном поступлении в клинику в возрасте 14 лет: рост 157,9 см (25-50 перц.), вес 36 кг (25 перц.). Гликированный гемоглобин А1с 12,6 % (норма до 6,4 %), HbA1 15,3 % (норма до 7,8 %). На глазном дне без отрицательной динамики. С-пептид 0,45 нг/мл (норма 1,1-3,2 нг/мл). Антитела к островковым клеткам и глютаматдекарбоксилазе не обнаружены.

Кариотип: 46,XX,dup(6)(q24.2q24.2). У пациентки женский кариотип с дополнительным G- материалом в локусе 6q24.2 длинного плеча 6 хромосомы – дупликация локуса 6q24.2, специфичная для «транзиторного» неонатального СД.

Молекулярно-генетическое исследование подтвердило результаты цитогенетического исследования. При флюоресцентной качественной полимеразной цепной реакции маркером stSG 99515 выявлена субмикроскопическая дупликация в критическом регионе 6 хромосомы (рис. 2). Молекулярно-генетическое исследование родителей не выявило каких-либо нарушений, что свидетельствует о мутации de novo.

Наблюдаемый случай является классическим примером ТНД, частота которого составляет 1:400.000/600.000 новорожденных [9, 21, 26]. Предполагают, что впервые эту редкую форму заболевания описал J.F.Kitselle в 1852 г. на примере собственного сына (J.Kinderheilk, 1852.-Vol. 18.-P 313).

У ребенка первых дней жизни появились полиурия, полидипсия, «крахмальные» пеленки, признаки дегидратации. В возрасте 6 месяцев ребенок умер от присоединившейся инфекции мочевыводящих путей.

Сообщается о сочетании ТНД с макроглоссией [4], дисплазией почек, печени [2], анемией, грыжей пупочной канатика [20]. N. Noveyda и соавт. описали 3 случая ТНД в сочетании с гипоплазией/агенезией мозжечка и дисморфизмом в семье с кровнородственным браком [13]. E. Finel представил случай ТНД в сочетании с аутоиммунной энтеропатией [8].

75% больных ТНД имеют низкую массу тела при рождении по отношению к гестационному возрасту (< 2 перц.) [7, 17]. Обычно дебют заболевания приходится на первые 6 нед. жизни [6]. Выраженная дегидратация, гипертермия, рвота без диареи, потеря массы тела, несмотря на адекватное питание – обычные симптомы ТНД. Жажда и полиурия, которые у маленьких детей достаточно сложно выявить, также являются характерными признаками заболевания. Гликемия может достигать 100 ммоль/л [7]. Кетоз слабо выражен или отсутствует, потребность в инсулине невысокая и сохраняется в среднем на протяжении 3-4 мес. (варьирует от 4 до 60 недель) [6]. В большинстве описанных случаев уровень инсулина плазмы не соответствует степени гликемии. В период манифестации заболевания концентрация С-пептида снижена. Практически во всех случаях ТНД с

3-го по 5-й месяц жизни происходит нормализация этого показателя [11].

Феномен рецидива СД у 18 летнего подростка с гипергликемией в неонатальном периоде впервые описан в 1978 г. С тех пор многолетние проспективные исследования показали, что у пациентов с ТНД рецидив СД обычно наступает в возрасте 4-25 лет (преимущественно во 2-й декаде жизни) [6]. В отличие от СД 1 типа течение ТНД более стабильное, а потребность в инсулине небольшая [4]. Отсутствие антител к островковым клеткам, а также HLA-аллелей, ассоциированных с СД 1 типа, предполагает, что ТНД не является аутоиммунной формой СД [24].

В 1995 г. K.I.Temple впервые в 2 случаях ТНД обнаружила изодисомию участка 24 в длинном плече 6-й хромосомы, которая была унаследована от отца (т.е. больные унаследовали 2 хромосомных гомолога от одного родителя) [22]. Впоследствии было описано несколько больных ТНД с дупликацией критического участка в длинном плече 6-й хромосомы, также унаследованной от отца [12, 27]. Несколько позже было показано, что наследование дублированного идентичного участка от матери не приводит к развитию ТНД [24].

Описанные нарушения получили название генного импринтинга. Гены или группы соседствующих генов экспрессируются в зависимости от того, от кого из родителей они унаследованы. Феномен импринтинга изучен на примере синдрома Прадера-Вилли (СПВ) и синдрома Ангельман (СА). 60-70 % больных СПВ имеют делецию участка 15-й хромосомы (15q11-13), унаследованной от отца, и 25-30 % – изодисомию в 15-й хромосоме, унаследованной от матери [19]. При СА, имеющего отличную от синдрома Прадера-Вилли клиническую картину, имеет место делеция участка 15-й хромосомы, унаследованной от матери [14]. В обоих случаях родители имеют неповрежденную 15-ю хромосому в крови, что свидетельствует о новой мутации в сперматозоиде или в ооците, приводящих к аномалиям развития плода [19].

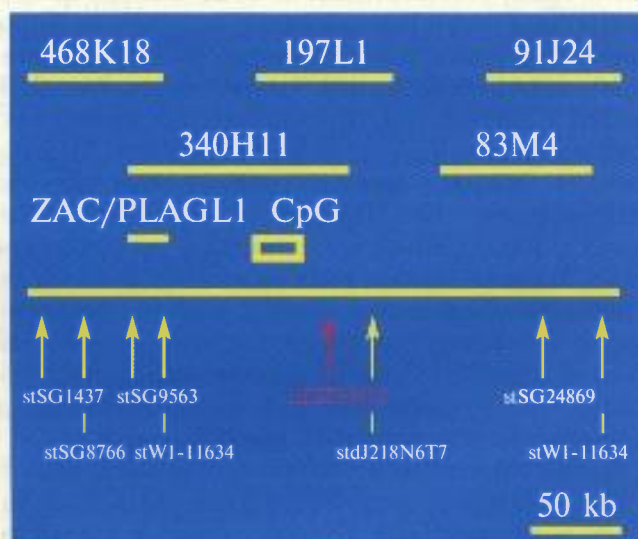


Рис. 2. Критический регион «транзиторного» неонатального диабета.

Критический регион СПВ, полученной от матери, инактивируется и экспрессируется лишь участок, полученный от отца. При отсутствии отцовской копии этого региона (из-за делеции или материнской изодисомии) отсутствует активная копия аллели, что приводит к СПВ. В отличие от синдрома Прадера-Вилли при ТНД наследование критического участка 6-й хромосомы (как при изодисомии, так и при дупликации) от матери не приводит к развитию ТНД [23]. В связи с этим возникло предположение, что избыточная экспрессия аллели 6q24 от отца и отсутствие экспрессии данной аллели от матери, приводит к развитию ТНД. Критический регион дупликации впервые картирован R.J.Gardner в 2000 г. [10]. Он находится в локусе 6q24 длиной 400 Кб (см. рис. 2). В критическом регионе был определен участок CpG, метилирование которого происходит лишь на гомологе 6-й хромосомы, унаследованной от матери. У всех пациентов с изодисомией 6-й отцовской хромосомы отмечалась полная недостаточность метилирования. Описаны случаи ТНД, где единственной генетической аномалией является нарушение метилирования [24]. Предполагают, что метилирование ДНК в этом участке регулирует активность гена ТНД.

Наиболее обширное молекулярно-генетическое исследование ТНД было проведено на когорте, включающей 30 пациентов [24]. Выявлено, что 11 обследованных имеют изодисомию участка 6-й хромосомы, унаследованной от отца, 11 — дупликацию участка 6q24, унаследованного от отца, 1 — дефект метилирования в участке CpG критического региона ТНД. Наблюдаемая нами больная имеет первый известный случай ТНД в результате мутации *de novo*.

У нашей пациентки дупликация критического участка определяется не только на субмикроскопическом, но и на цитогенетическом уровне. До настоящего времени в литературе описано два подобных случая. По аналогии с СПВ у таких больных следовало ожидать и другие генетические нарушения, так как дублированными должны быть не только гены, ответственные за ТНД. Однако во всех трех случаях отсутствовали какие-либо другие фенотипические нарушения. Вероятность наследования дупликации детьми нашей больной составляет 50%. Однако в связи с тем, что наследуемая дупликация будет материнской, у детей возникновение ТНД исключено. Однако у детей ее сыновей риск развития ТНД составляет 59%. По другому складывается ситуация с наследованием дупликации по отцовской линии. В таких случаях риск развития СД составляет 50%. Не обязательно, что СД у детей, унаследовавших отцовскую дупликацию, проявится в неонатальном периоде. Проспективные наблюдения показали, что у таких лиц СД может развиваться в зрелом возрасте и протекать как СД 2 типа.

Другим вариантом неонатального диабета является ПНД, который встречается в популяции значительно реже, чем ТНД. Точных данных о его частоте нет. Наиболее высокая распространенность ПНД отмечается в султанате Оман и составляет 2,2 случая

на 100 000 новорожденных [23], что, вероятно, связано с близкородственными браками. Дети с ПНД также имеют внутриутробную задержку развития.

Пик заболеваемости ПНД приходится на первые 2-3 квартала жизни [24], хотя описаны случаи ПНД, развившегося уже в первые сутки жизни. В отличие от ТНД у 80% больных ПНД в дебюте выявляется диабетический кетоацидоз.

ПНД может являться самостоятельным заболеванием, а также составным компонентом ряда синдромов [5]. У части больных ПНД имеется агенезия или гипоплазия поджелудочной железы [6]. У больных ПНД могут отсутствовать островки Лангерганса при сохраненной экзокринной функции.

Среди молекулярно-генетических причин ПНД описана гомозиготная мутация фактора 1 регуляции промотора гена инсулина [15]. В этом случае неонатальный диабет развился на 12-м дне жизни. При компьютерной томографии была обнаружена гипоплазия поджелудочной железы, а при исследовании экзокринной функции поджелудочной железы выявлено снижение уровня амилазы, липазы крови, а также эластазы стула. Описано несколько случаев ПНД, причиной которого являются гомозиготные мутации гена глюкокиназы — «глюкозного сенсора β-клетки» [25].

Глюкокиназа относится к семейству гексокиназ и является одним из ключевых ферментов метаболизма глюкозы. Она катализирует процесс фосфорилирования глюкозо-6-фосфата в клетках печени, β-клетках и нейроэндокринных клетках. Образование глюкозо-6-фосфата под действием глюкокиназы является процессом, который лимитирует скорость реакций гликолиза и осуществляет регуляцию скорости образования и секреции инсулина. Снижение активности глюкокиназы может приводить к уменьшению поступления глюкозы в β-клетки и повышению порога концентрации глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина. Существует три принципиально различных клинических синдрома, связанных с дефектами гена глюкокиназы. Гомозиготная инактивирующая мутация глюкокиназы приводит к развитию ПНД, гетерозиготная — к MODY2, а активирующая мутации приводят к развитию персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии у детей — незидиобластозу [16, 18].

В неонатальном периоде трудно отличить ТНД от ПНД (см. таблицу). Гипергликемия в грудном возрасте не всегда свидетельствует о неонатальном СД. В этой возрастной группе, особенно у детей, имеющих низкую массу тела при рождении, гипергликемия может развиваться вследствие введения больших доз глюкозы, использования лекарственных препаратов (аминофиллин, глюкокортикоиды), а также при тяжелой сопутствующей патологии (респираторный дистресс-синдром, гипоксия). В грудном возрасте не исключено и развитие СД 1 типа.

Описанный случай является примером «транзиторного» неонатального СД с типичными проявлениями и молекулярно-генетическими нарушениями

Клинико-метаболические особенности ТНД и ПНД

Признак	ТНД	ПНД
Распространенность	1:400.000/600.000	Не изучена
Масса тела при рождении	Обычно менее 2000-2500 г	
Возраст манифестации	Обычно в первые 6 недель жизни с пиком на 2-3-й неделе	В первые дни, месяцы с пиком во 2-3-м квартале жизни
Клинические проявления	Беспокойство, полидипсия, полиурия, симптом «крахмальных» пеленок, дегидратация, отсутствие прибавки в массе тела	
Гликемия	13-100 ммоль/л	
Кетоз	Умеренный или отсутствует	Кетоз в ~80 % случаев
Поджелудочная железа (при УЗИ или КТ)	Без особенностей	Возможна гипоплазия, агенезия
Экзокринная функция поджелудочной железы	Сохранена	Часто нарушена
Уровень ИРИ, С-пептида	Снижен	Значительно снижен
Аутоантитела	Не характерны	
HLA-типирование	Аллели, типичные для СД 1 типа, не характерны	
Молекулярно-генетические нарушения	Изодисомия, дупликация критического региона или метилирование участка CpG 6-й хромосомы (в 90% случаев)	Гомозиготные мутации фактора 1 регуляции промотора гена инсулина, гена глюкокиназы, Glut-2 гена (частоты неизвестна)
Особенности течения	В возрасте до 1, 5 лет – спонтанная ремиссия сроком на 4-25 лет. Заболевание протекает с потребностью в инсулине или как СД2 типа	Ремиссии нет. Заболевание протекает с потребностью в инсулине

ми. Особенностью представленного случая является факт двух ремиссий с продолжительностью 11 лет и 6 мес. Вероятно, что первый рецидив был спровоцирован стрессом и/или гормональными изменениями в период полового созревания, а следующий – по-

грешностями в диете. Описанный случай ТНД является клинической моделью одного из возможных вариантов развития СД 2 типа, в патогенезе которого ключевое значение имеет генетический дефект β-клеток.

Литература

1. М.И. Балаболкин.// *Диабетология*. – М., «Медицина», 2000
2. Attia N., Zahrani A., Saif R., Kattan H.A., Sakati N., Al Ashwal A., Tamborlane W.V.// *Acta Paediatr.* – 1998. – Vol. 87, № 1. – P. 95-97.
3. Bappal B., Raghupathy P., de Silva V., Khusaiby S.M.// *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* – 1999. – Vol. 80, № 3. – P. 209-219.
4. Battin M., Yong C., Phang M., Daaboul J.// *J. Perinat.* – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 288-291.
5. Bonthron D.T., Dunlop N., Barr D.G., El Sanousi A.A., Al-Gazali L.I.// *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 1998. – Vol. 35, № 4. – P. 288-292.
6. *Childhood and adolescent Diabetes* / Eds. H.F Stirling & C.J.H Kelnar. – London, 1994.
7. *Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy* / Eds. M. Cornblath and R. Schwartz. – Philadelphia, 1976
8. Finel E., Giroux J.D., Metz C., Robert J.J., Robert O., Sadoun E., Alix D., de Parscau L.// *Acta Paediatr.* – 1996. – Vol. 3, № 8. – P. 782-784.
9. Gardner R.J., Robinson D.O., Lamont L., Shield J.P., Temple I.K.// *Clin. Genet.* – 1998. – Vol. 54, № 6. – P. 522-525.
10. Gardner R.G., Mackay D.J.G., Mungal A.J., Shield J.P.H., Temple I.K., Robinson D.O.// *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 4. – P. 589-596.
11. Halliday H.L., Reid M.M., Hadden D.R.// *Diab. Med.* – 1986. – Vol. 3, №1- P. 80-81.
12. Hermann R., Soltesz G.// *Eur. J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 156, № 1. – P. 1-2.
13. Hoveyda N., Shield J.P., Garrett C., Chong W.K., Beardsall K., Bantsi-Enchill E., Mallya H., Thompson M.H.// *J. Med.Genet.* – 1999. – Vol. 36, № 9. – P. 700-704.
14. Knoll J.H.M., Nicholls R.D., Magenis R.E., Graham J.M., Jr, Lalaande M & Latt S.A.// *Am. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol. 32, №2. – P. 285-290.
15. Maret A., Schwitzgebel V., Ritz-Laser B., Balmer D., Philippe J., Theintz G.// *Hormone Research.* – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 191.
16. Matschinsky F.M.// *J. Pediatr. Endocr. & Metab.* – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 1024.
17. Metz C., Gueguen-Giroux B., Polak M.// *Horm. Res.* – 2000. – Vol. 53, № 3 – P. 191.
18. Njolstad P.R.// *J. Pediatr. Endocr. & Metab.* – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 1025.
19. *Prader-Willi Syndrome – Diagnosis and Effects of Growth Hormone treatment* / Eds Ann Christin Lindgren. – Stockholm, 1998.
20. Salerno M., Gasparini N., Sandomenico M.L., Franzese A., Tenore A.// *J. Pediatr. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 7, № 1. – P. 47-52.
21. Shield G.P.H., Gardner R.J., Wadsworth E.J.K., Whiteford M.L., James R.S., Robinson D.O., Baum J.D., Temple I.K.// *Arch. Dis. Child.* 1997. – Vol. 76, № 1 – P. 39-42.
22. Temple I.K., James R.S., Crolla J.A., Sitch F.L., Jacobs P.A., Howel W.M., Betts P., Baum J.D., Shield J.P.H.// *Nat. Genet.* – 1995. – Vol. 9, №1- P. 110-112
23. Temple I.K., Gardner R.J., Robinson D.O., Kibirige M.S., Ferguson A.W., Baum J.D., Barber J.C., James R.S., Shield J.P.// *Hum. Mol. Gen.* – 1996. – Vol. 5, № 8. – P. 1117-1121.
24. Temple I.K., Gardner R.J., Mackay D.J.G., Barber J.C.K., Robertson D.O., Shield J.P.H.// *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, № 11- P.1359-1366.
25. Vagnarelli F., Cianfarani S., Germani D., Magnani C., Banchini G., Ellard S., Hattersley A.// *Hormone Research.* – 2000. – Vol.53 (Supl.1).- A235
26. Von Muhllendal K.E., Herkenhoff H.// *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.4, № 14. – P. 704-708.
27. Whiteford M.L., Narendra A., White M.P., Cooke A., Wilkinson A.G., Robertson K.I., Tommie J.L.// *J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 34, №1. – P. 168.