

Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы

Андреева М.А., Болмасова А.В., Янар Э.А., Михалина С.Д., Колодкина А.А.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GSK*

ВВЕДЕНИЕ. Врожденный гиперинсулинизм – это группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. В 7% случаев причиной развития ВГИ могут быть активирующие мутации в гене *GSK*, участвующем в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. Клинические проявления у пациентов с мутациями в данном гене варьируют от мягких и бессимптомных гипогликемий до тяжелых, фармакорезистентных случаев с неонатальной манифестацией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Пациент М., рожден на 35 неделе, первый из монохориальной двойни, весом 3890г (SDS 2,85), длиной тела 53 см (SDS 2,71). С первых часов жизни у пациента отмечались гипогликемии до 1,9 ммоль/л, купируемые внутривенным ведением глюкозы с высокой скоростью утилизации до 15 мг/кг/мин. В возрасте 1 месяца установлен диагноз «Врожденный гиперинсулинизм» (гликемия 2,1 ммоль/л, инсулин-15,2 мкМЕ/мл), назначена терапия Диазоксидом - 7,3 мг/кг/сут (37,5 мг/сут), на фоне чего отмечалась медикаментозная субкомпенсация заболевания (голодный промежуток-5 часов, глюкоза в конце пробы - 3,7 ммоль/л, ИРИ - 2,7 мкМЕ/мл, кетоны - 0,6 ммоль/л). С 3-х мес, у пациента участились эпизоды гипогликемий, наращивание дозы диазоксид, до 17 мг/кг/сут. В 11 мес. ввиду сохраняющихся эпизодов гипогликемий, к терапии добавлен Октреотид в дозе 5 мкг/кг/сут. В дальнейшем пациент переведен на инъекции пролонгированного Ланреотида в дозе 60 мг. В настоящий момент доза Диазоксид составляет 17,8 мг/кг/сут, доза Ланреотида - 90 мг 1 раз в 28 дней.

Также в 6 мес. у пациента выявлено повышение ТТГ 25,34 мМЕ/л, Т4 св. 8,0 пмоль/л, по данным УЗИ щитовидной железы признаки диффузного зоба. Установлен диагноз «Первичный гипотиреоз», инициирована терапия Левотироксином натрия, в настоящее время 50 мкг/сут. У мамы пациента, также диагностирован первичный гипотиреоз.

В 3 г сохраняется лабильное течение заболевания, отмечается задержка психомоторного развития.

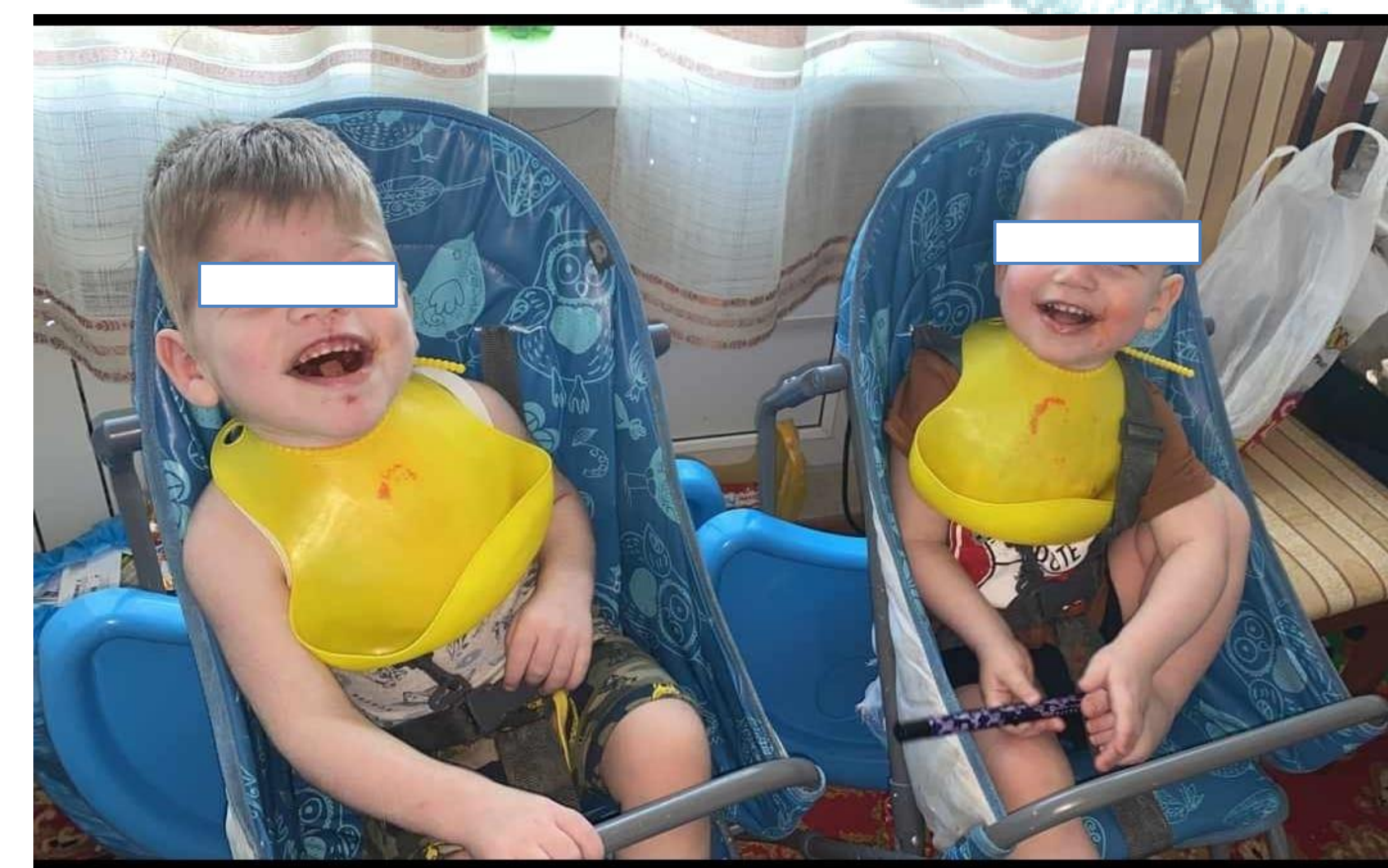
По данным молекулярно-генетического исследования (секвенирование NGS панели «Сахарный диабет-Врожденный гиперинсулинизм») у пациента выявлена ранее описанная, патогенная мутация в гене *GSK*, в 6 экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии приводящая к замене аминокислоты с.641A>G, p.Tyr214Cys. Также было проведено молекулярно-генетическое исследование образца крови монозиготного брата-близнеца, у которого не было клинических проявлений ни врожденного гиперинсулинизма, ни первичного гипотиреоза, по результатам которого выявлена та же мутация в гене *GSK*; но альтернативный аллель составлял всего около 13%. Данные генетического исследования позволяют предположить, что заболевание вызвано не герминальными, а соматическими мутациями. У братьев разный процент распределения клеток, содержащих патогенный вариант гена *GSK*, что объясняет наличие заболевания только у одного из близнецов.

Проведено обследование родителей пациента - мутаций не выявлено.

С учетом наличия фенотипических особенностей у пациента, задержки психомоторного развития (у здорового близнеца ЗПР выражена в меньшей степени), наличия врожденного гипотиреоза с зобом у пациента, проведено полное секвенирование экзона - патогенных вариантов не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Приведенный клинический случай демонстрирует тяжелое, лабильное течение заболевания при активирующих мутациях гена *GSK*. Наличие здорового монозиготного близнеца с альтернативным аллелем в 13% и отсутствие дефекта *GSK* у родителей, позволяет предположить соматический характер мутации.

Наличие ЗПР у братьев и врожденного гипотиреоза, у одного из них, наличие гипотиреоза у матери, может свидетельствовать о наличии еще одного моногенного состояния, которое нам выявить не удалось.



Пациент М. (слева) и монозиготный брат-близнец (справа)

Андреева Мария
Александровна, клинический
ординатор института детской
эндокринологии ФГБУ «НМИЦ
Эндокринологии» Минздрава
России, Москва, Россия.
E-mail:
marusya.andreeva@gmail.com