

TIỂU ĐƯỜNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TRẺ TUỔI DO ĐỘT BIẾN GEN *HNF-1β*: BÁO CÁO CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

*Vũ Chí Dũng**; *Lê Thị Thúy Hằng***; *Trịnh Thanh Hùng****

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng và di truyền phân tử của ca bệnh đột biến gen *HNF-1β* lần đầu phát hiện được ở Bệnh viện Nhi TW. Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán tiểu đường lúc 14,5 tuổi kèm theo bệnh lý thận không do tiểu đường. Chiết tách ADN từ bạch cầu lympho máu ngoại vi, phân tích đột biến gen *HNF-1β* bằng kỹ thuật PCR và giải trình tự gen (sequencing). Kết quả: BN có mang một đột biến sai nghĩa dị hợp tử của gen *HNF-1β* (S148L). Đột biến làm thay đổi nucleotid C>T ở vị trí 443 của exon 2, dẫn đến thay thế axit amin leucine cho serine ở vị trí 148 trên phân tử protein (p.Ser148Leu). Kết quả này khẳng định chẩn đoán thận đa nang (siêu âm và CT ổ bụng) và tiểu đường. Kết quả chụp CT ổ bụng không quan sát thấy thận và đuôi tụy. Phân tích đột biến gen *HNF-1β* cần thiết đối với BN tiểu đường trẻ tuổi không có béo phì và có bệnh thận kèm theo, đặc biệt khi có kèm theo thiếu sản tụy.

* Từ khóa: Tiểu đường; Đột biến gen *HNF-1β*; Người trưởng thành trẻ tuổi.

DIABETES IN YOUNG ADULTS DUE TO GENE MUTATION *HNF-1β*: REPORT ON THE FIRST CASE AT NATIONAL PEDIATRICS HOSPITAL

SUMMARY

The authors described clinical and genetic findings in the first Vietnamese case with *HNF-1β* mutations. The patient with diabetes was diagnosed at 14.5 years of age and nondiabetic kidney disease. Genomic DNA were extracted from WBC of whole blood and *HNF-1β* mutation was performed using PCR and direct sequencing. Results: The proband is heterozygous for an *HNF-1β* missense mutation, S148L. This C>T mutation at nucleotide 443 (c.443C>T) results in the substitution of the amino acid leucine for serine at codon 148 (p.Ser148Leu). This result confirms a diagnosis of renal cysts and diabetes (RCAD). Pancreas atrophy was observed using abdominal CT. Analysis for mutations of *HNF-1β* is warranted, in nonobese patients with diabetes and slowly progressive nondiabetic nephropathy, particularly when pancreatic atrophy.

* Key words: MODY5, Gene mutation; *HNF-1β*; Adults.

* Bệnh viện Nhi Trung Ương

** Bệnh viện 103

*** Bộ Khoa học và Công nghệ

Phản biện khoa học: PGS. TS. Trần Văn Khoa

PGS. TS. Hoàng Trung Vinh

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ lưu hành của tiểu đường ở các nước công nghiệp phát triển khoảng 6 - 7% và tiểu đường tít 2 chiếm tới 90% các ca bệnh. Tiểu đường ở người trưởng thành trẻ tuổi (Maturity onset diabetes of the young: MODY) được định nghĩa là tiểu đường xuất hiện cổ điển trước 25 tuổi, tiểu đường không nhiễm toan xeton do thiếu hụt bài tiết insulin tiên phát và di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Ngoại trừ MODY2 là do đột biến gen glucokinase, các dưới nhóm khác của MODY được xác định liên quan đến đột biến của gen điều hòa quá trình sao chép (transcription factor gene): hepatocyte nuclear factor-4 α (*HNF-4 α*) đối với MODY1, *HNF-1 α* đối với MODY3, insulin promoter factor-1 đối với MODY4, *HNF-1 β* đối với MODY5 và neurogenic differentiation factor-1 đối với MODY6. Các dưới nhóm của MODY chiếm 2 - 5 số ca tiểu đường tít 2, trong đó, MODY 3 và 2 chiếm tương ứng 65% và 15%. Các dưới nhóm khác của MODY hiếm gặp hơn. MODY 5 được mô tả lần đầu ở một gia đình BN người Nhật mắc tiểu đường trẻ tuổi kết hợp với bệnh lý thận [1]. Tại Bệnh viện Nhi TW, từ 1974 đến 2010 có khoảng 265 BN tiểu đường được chẩn đoán từ tuổi sơ sinh (BN nhỏ tuổi nhất được chẩn đoán lúc 5 ngày tuổi) đến trước tuổi 15. Phần lớn là tiểu đường tít 1; một tỷ lệ nhỏ (22 ca) tiểu đường sơ sinh, trong đó, 10 ca được phân tích di truyền phân tử và xác định có đột biến gen mã hóa cho kênh K_{ATP} của tế bào beta tiểu đảo tụy (*ABCC8* và *KCNJ11*), đột biến gen *INS* và bất thường nhiễm sắc thể 6 (6q24 hypomethylation và đột biến gen *ZFP57*). Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo ca bệnh tiểu đường MODY kết hợp với tổn thương thận được chẩn đoán và điều trị lần đầu tại Bệnh viện Nhi TW với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng và di truyền phân tử của ca bệnh MODY 5 do đột biến gen HNF-1 β* .

BÁO CÁO CA BỆNH

BN nam, sinh ngày 25 - 6 - 1996 (14,5 tuổi) là con thứ 3 trong một gia đình có 3 con (chị gái đầu 20 tuổi, anh trai thứ hai 17 tuổi) của cặp vợ chồng kết hôn không cùng huyết thống. Trẻ đẻ đủ tháng, cân nặng lúc đẻ thấp (1,6 kg), phát triển tinh thần và vận động bình thường, có tiền sử nhiễm trùng hô hấp tái phát nhiều lần từ 6 tháng đến 3 tuổi. Khoảng 2 tháng trước khi vào viện, gia đình thấy trẻ uống nhiều, đái nhiều, không rõ sụt cân. 3 ngày trước vào viện, trẻ nôn, đái nhiều, đau bụng, mệt mỏi và hôn mê nặng dần. Tiền sử gia đình: bố, mẹ, chị gái và anh trai đều khỏe mạnh, hai anh trai của ông ngoại BN mắc tiểu đường, nhưng được chẩn đoán sau 60 tuổi (*hình 1*). Trẻ vào viện với bệnh cảnh tự thở 35 lần/phút, SpO₂ 100%, tim đều 100 lần/phút, huyết áp 110/60 mmHg, lơ mơ, không có triệu chứng thần kinh khu trú, có biểu hiện mất nước nặng, cân nặng 30 kg, chiều cao 138,5 cm. Các xét nghiệm lúc vào viện: đường máu > 94 mmol/l; khí máu pH 7,25, pCO₂: 28,2 mmHg, HCO₃⁻: 12,2 mmol/l, BE: 13,3; ure: 31,1 mmol/l (bình thường 1,7 - 7,3 mmol/l); creatinin: 351 μ mol/l (45 - 95 μ mol/l); GOT: 17 UI/l; GPT: 44 UI/l; điện giải đồ máu: Na: 113 mmol/l; K: 3,5 mmol/l, Cl: 86 mmol/l, Ca: 2,2 mmol/l; HbA1c = 20,4 %; insulin máu: 142 μ U/ml (sau khi đã điều trị insulin); C-peptide: 0,296 ng/ml (bình thường < 3,2 ng/ml); nước tiểu: xeton 5 mg/dl, đường 500 mg/dl, protein định tính vết, định lượng 0,19 g/l; công thức máu Hb 14,2g%, bạch cầu 22.500/ml (trung tính 90%), tiểu cầu 380.000/ml. BN được chẩn đoán ban đầu là toan xeton do tiểu đường có suy thận. Các thăm dò về chẩn đoán hình ảnh trong thời gian điều trị nội trú đã phát hiện được những bất thường về giải phẫu của hệ thận

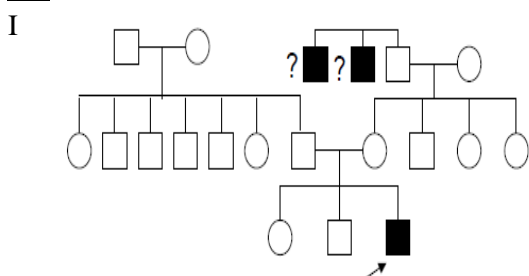
tiết niệu và tụy, bao gồm: siêu âm thận - tiết niệu: thận phải kích thước 80 x 42 mm, nhu mô dày 7 mm, tăng âm nhẹ, trong nhu mô có các nang nhỏ đường kính 3 - 5 mm, đài bể thận giãn, đường kính trước sau 16 mm, niệu quản không giãn, không có sỏi; thận trái kích thước 80 x 38 mm, nhu mô tăng âm nhẹ, trong nhu mô có các nang nhỏ đường kính 3 - 5 mm, đài bể thận giãn, đường kính trước - sau 10 mm, niệu quản không có sỏi, không giãn. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang lớp cắt dày 5 mm: gan không to, nhu mô đều trước và sau; thân tụy và đuôi tụy không quan sát thấy, còn một phần đầu tụy bao quanh ống mật chủ kích thước 31 x 17 mm; thận phải 13 x 4,3 x 3,2 cm; thận trái 15 x 4,5 x 3,4 cm, nhu mô kém phân biệt tủy vỏ, có vài nốt giảm âm nhỏ sau tiêm thuốc cản quang nghi là nang, kích thước khoảng 3 mm. Đài bể thận hai bên giãn nhẹ, đường kính trước sau phải 8,5 cm, trái 12,7 cm; niệu quản không có sỏi, không giãn (*hình 2*). Soi đáy mắt hai bên bình thường.

Kết quả phân tích trình tự gen *HNF-1β* cho thấy: BN có mang một đột biến sai nghĩa dị hợp tử của gen *HNF-1β* (S148L). Đột biến làm thay đổi nucleotid C>T ở vị trí 443 của exon, dẫn đến thay thế axit amin leucine cho serine ở vị trí 148 trên phân tử protein (p.Ser148Leu) (*hình 3*), đột biến này đã được báo cáo trong y văn thế giới. Kết quả phân tích gen *HNF-1β* cho cả bố và mẹ đều không phát hiện đột biến giống BN.

Điều trị và kết quả: BN được điều trị bằng liệu pháp bù dịch tĩnh mạch 36 giờ đầu sau nhập viện, tiêm máy insulin tác dụng ngắn 0,1 đơn vị/kg/giờ, sau đó chuyển sang tiêm dưới da liều trung bình 0,25 đơn vị/kg/lần x 6 giờ/lần, sau 8 ngày vào viện, trẻ được điều trị insulin trộn (mixtard) với liều trung bình 1,2 đơn vị/kg/24 giờ chia 2 lần (2/3 sáng, 1/3 chiều).

Bảng 1: Diễn biến lâm sàng và xét nghiệm trong thời gian điều trị nội trú.

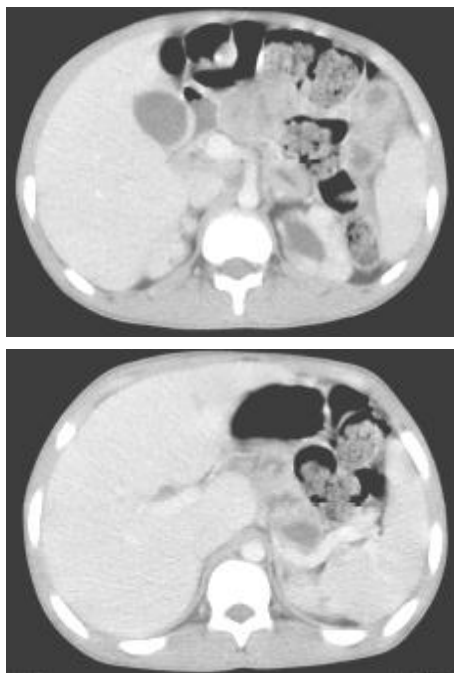
NGÀY	ĐIỀU TRỊ	LÂM SÀNG		XÉT NGHIỆM							
		Ý thức	Mắt nước	Glucose máu (mmol/l)	pH máu	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Ceton niệu	Ure (mmol/l)	Creatinin máu (μmol/l)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)
1	Insulin nhanh tĩnh mạch (0,1 UI/kg/giờ) + truyền dịch	Lơ mơ	(+)	52 - 21	7,42	20	5 mg/dl	28,8	335	128	3,5
2	Insulin nhanh (0,25 U/kg/6 giờ)	Tỉnh	(-)	15 - 24			(-)	22,1	163	137	3,5
3 - 7	Insulin nhanh (0,07 - 0,15 UI/kg/giờ)	Tỉnh	(-)	9 - 35	7,51	22	(-)	20 - 25	247 - 318	134 - 159	3,5 - 4,1
8 - 14	Insulin trộn + nhanh	Tỉnh	(-)	10 - 35				18	239	134	3,9
14 - 18	Insulin trộn (1 U/kg/ngày)	Tỉnh	(-)	9 - 11				20	247	132	3,6



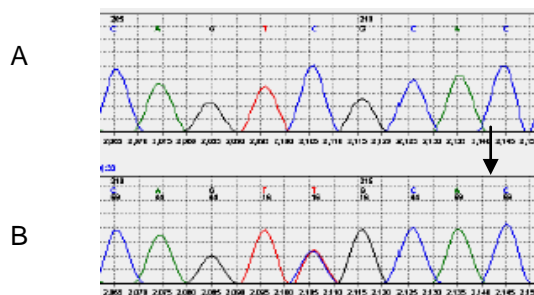
II

III

Hình 1: Phả hệ gia đình BN: bố, mẹ, anh chị em ruột đều bình thường.



Hình 2: Hình ảnh CT ổ bụng: không quan sát thấy thân tụy và đuôi tụy, đài bể thận giãn nhẹ.



Hình 3: Hình ảnh giải trình tự gen *HNF-1β* có đột biến tại exon 2 (c.443C>T hay p.Ser148Leu) (A: chứng bình thường; B: đột biến ở BN)

BÀN LUẬN

Hepatocyte nuclear factor-1 beta (*HNF-1β*) là yếu tố điều hòa phiên mã và có vai trò quan trọng trong quá trình phát triển bào thai của thận, tụy, gan và ống Mullerian. *HNF-1β* nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể

17 (17q21.3), bao gồm 9 exon. Đột biến gen *HNF-1β* được mô tả đầu tiên ở 2 BN người Nhật mắc bệnh tiểu đường lúc 10 và 15 tuổi kết hợp với thận đa nang [5]. Các đột biến khác nhau bao gồm sai nghĩa, vô nghĩa, dịch khung, vị trí cắt, mất/lặp một exon và mất đoạn nhỏ trong khung đọc. ChenYi-zhi và CS (2010) đã tập hợp 50 công trình xuất bản từ năm 1997 đến 2008 về đột biến gen *HNF-1β* trên 254 BN từ 160 gia đình và nhận thấy: mất đoạn toàn bộ locus của gen *HNF-1β* được báo cáo ở 61 gia đình (61/160; 38,1%) với 70 BN (70/254 = 27,6%) và là kiểu gen phổ biến nhất. Tổng số 67 các đột biến khác nhau đã được phát hiện ở 99 phả hệ trên 184 bệnh nhân. Đột biến sai nghĩa rất có thể là đột biến hay gặp nhất với tỷ lệ 41,8% (28/67) trong số các đột biến khác nhau và chiếm 48,5% (48/99) trong số các gia đình với 37,5% (69/184 BN). Biểu hiện lâm sàng của thận đa nang và tiểu đường MODY là bất thường cấu trúc của thận (89,6%) và tiểu đường (45,0%). 96,7% BN (204/211) có bất thường về cấu trúc thận, tiểu đường hoặc cả hai. Tần số các dạng tổn thương khác nhau, như bất thường cấu trúc thận (+)/tiểu đường (+), bất thường cấu trúc thận (+)/tiểu đường (-), bất thường cấu trúc thận (-)/tiểu đường (+) và bất thường cấu trúc thận (-)/tiểu đường (-), tương ứng 37,9% (80/211), 51,7% (109/211), 7,1% (15/211) và 3,3%. Bên cạnh đó còn rất nhiều biểu hiện lâm sàng khác ở người mang đột biến gen *HNF-1β*, bao gồm: rối loạn chức năng tụy ngoại tiết (6,6%), bất thường cấu trúc tụy (10,4%), rối loạn chức năng gan không triệu chứng (15,2%), bất thường cấu trúc gan (4,3%), dị tật cơ quan sinh dục (13,7%) và chậm phát triển trong tử cung (3,3%) [2].

BN Việt Nam đầu tiên được mô tả trong báo cáo này đã khẳng định chẩn đoán lâm sàng là tiểu đường MODY 5 và tổn thương thận bằng kết quả phân tích đột biến gen *HNF-1β*, đột biến trên exon 2 của gen này. c.443C>T đã từng được mô tả trên y văn

thế giới ở 5 BN của 4 gia đình (chưa kể BN của chúng tôi). Điều thú vị là, hầu hết BN có mang đột biến này đều xuất hiện tiểu đường ở tuổi nhỏ. Edghill và CS (2006) phát hiện đột biến S148L của gen *HNF-1 β* ở 1/27 BN tiểu đường sơ sinh đã được loại trừ các nguyên nhân di truyền khác. BN này mắc tiểu đường lúc 17 ngày tuổi và thuyên giảm nhanh chóng, sau đó tái phát lại lúc 8 tuổi. BN có thiếu sản tụy, suy tụy ngoại tiết mức độ nhẹ và cân nặng lúc đẻ thấp (1,83 kg lúc 40 tuần thai). Tác giả kết luận đó là đột biến *HNF-1 β* hiếm gặp ở tiểu đường sơ sinh và cân nặng lúc đẻ thấp cũng là triệu chứng phổ biến ở BN có đột biến *HNF-1 β* , phù hợp với giảm bài tiết insulin trong tử cung. Phát hiện này giúp khẳng định vai trò chính của *HNF-1 β* ở các tế bào mầm đa nang của tụy ở người [4]. Mayer C và CS (2008) mô tả 1 BN người Đức có đột biến S148L của gen *HNF-1 β* , có cân nặng lúc đẻ thấp (2.250 gram) [7].

KẾT LUẬN

Ca bệnh đầu tiên được chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi TW mắc tiểu đường ở người trẻ tuổi tít 5 có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Cần phân tích đột biến gen *HNF-1 β* (thậm chí không có tiền sử gia đình) đối với BN tiểu đường trẻ tuổi, không có béo phì và có bệnh thận kèm theo, khi có kèm theo thiếu sản tụy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noël LH, Velho G, Timsit J. [Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations](#). Ann Intern Med. 2004, 140 (7), pp.510-517.

2. Chen Yi-zhi, Gao Qing, ZHAO Xue-zhi, Chen Ying-zhang, Craig L Bennett, Xiong Xi-shan, MEI Chang-lin, Shi Yong-quan and Chen Xiang-mei. Systematic review of *TCF2* anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. Chin Med J. 2010, 123 (22), pp.3326-3333.

3. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. [J Med Genet](#). 2006, 43 (1), pp.84-90.

4. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, Hattersley AT. [Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development](#). Diabet Med. 2006, 23 (12), pp.1301-1306.

5. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (*TCF2*) associated with MODY. [Nat Genet](#). 1997, 17 (4), pp.384-385.

6. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Søvik O, Molven A, Njølstad PR. [Link of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers](#). Diabet Med. 2008, 25 (7), pp.782-787.

7. Mayer C, Böttcher Y, Kovacs P, Halbritter J, Stumvoll M. Phenotype of a patient with a de novo mutation in the hepatocyte nuclear factor 1beta/maturity-onset diabetes of the young type 5 gene. [Metabolism](#). 2008. 57 (3), p.416-420.

Ngày nhận bài: 1/3/2012

Ngày giao phản biện: 5/6/2012

Ngày giao bản thảo in: 26/7/2012