

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек вследствие мутации в гене MUC1

Обзор литературы и клиническое наблюдение

М.Ю. Каган¹, Н.Н. Бервина¹, А.Е. Осокин², Е.Ю. Беяшова²

¹ ГБУЗ "Областная детская клиническая больница",

ул. Рыбаковская, 3, г. Оренбург, 460006, Россия

² ГАУЗ "Оренбургская областная клиническая больница №2",

ул. Невельская, 24, г. Оренбург, 460018, Россия

Autosomal Dominant Tubulo-Interstitial Kidney Disease Due to MUC1 Mutation

Review and case report

M.Yu. Kagan¹, N.N. Bervina¹, A.E. Osokin², E.Yu. Belyashova²

¹ Orenburg regional clinical children's hospital,

3 Rybakovskaya str., Orenburg, 460006, Russian Federation

² Orenburg regional clinical hospital No. 2,

460018, 24 Nevel'skaya, str., Orenburg, 460000, Russian Federation

Ключевые слова: аутосомно-доминантный, тубулоинтерстициальный, муцин-1, хроническая болезнь почек

Резюме

Нефропатия, ассоциированная с мутацией муцина 1, редкое генетическое заболевание, для которого характерны аутосомно-доминантный тип наследования, незначительные изменения в анализах мочи, развитие тубулярной атрофии и интерстициального фиброза, медленное прогрессирующее снижение функции почек. В 2014 г. на конференции KDIGO это заболевание, вместе с некоторыми другими, имеющими сходные клинико-морфологические проявления, было объединено в одну группу под общим названием аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. Нефробиопсия не имеет большого значения для диагностики этого заболевания. Единственная известная в настоящее время мутация заключается в дополнительной вставке цитозина в последовательность из 7 цитозинов в переменном числе tandemных повторов в кодирующей части гена *MUC1*. Эта мутация не может быть выявлена ни секвенированием по Сэнгеру, ни высокопроизводительным секвенсом нового поколения и определяется с помощью специально разработанного метода генетического анализа. Мы приводим наблюдение 13-летней девочки с семейным анамнезом, отягощённым по хронической болезни почек, у которой генетическое исследование выявило мутацию *MUC1*.

Abstract

Nephropathy associated with a mutation in mucin 1 coding gene, a rare hereditary kidney disease characterized by an autosomal dominant type of inheritance, minor changes in urine analysis, development of tubular atrophy and interstitial fibrosis, a slow progressive decrease in renal function. In 2014 at a KDIGO

Адрес для переписки: М.Ю. Каган

e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Corresponding author: M.Yu. Kagan

e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

conference, this disease, together with some others having similar clinical and morphological features, was grouped under the common name of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Kidney biopsy is not of great importance for the diagnosis of this disease. The only currently known mutation is a single cytosine insertion into a string of 7 cytosines in the variable-number tandem repeat (VNTR) region of the *MUC-1* gene. This mutation cannot be detected either by sequencing by Sanger or by a new generation sequencing and is determined by a specially developed method of genetic analysis. We report a case of a 13-year-old girl with a strong family history of chronic kidney disease who was tested positive for the *MUC1* mutation.

Key words: *autosomal dominant; tubulo-interstitial; mucin-1; chronic kidney disease*

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности. Хорошо изучены основные причины ХБП у взрослых людей, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, иммунологически обусловленная гломерулярная патология и т.д. Благодаря успехам молекулярно-генетических исследований в настоящее время моногенные болезни выявляются как минимум у 10% взрослых больных с 5 стадией ХБП [1, 2]. В то же время, до сих пор сохраняются трудности в диагностике наследственных нефропатий, обусловленные недостаточностью генетических исследований, отсутствием биомаркёров, гетерогенностью клинических проявлений и т.д. В течение многих десятилетий нефрологи наблюдали не имевшие точного определения семейные случаи заболеваний почек с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования, при которых источником патологических изменений являлся тубулярный эпителий. У таких пациентов при биопсии выявлялись неспецифическая тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз при отсутствии признаков первичной гломерулярной патологии. Отмечалось постепенное снижение функции почек с развитием 5 стадии ХБП в возрасте от 17 до 75 лет [3, 4]. Различная терминология предлагалась для обозначения этой группы заболеваний, наиболее часто применялся термин "медулярная кистозная болезнь почек тип 1 и тип 2". На конференции KDIGO в 2014 г. этот термин был признан неудачным, так как медулярные кисты отмечаются не более чем у 40% таких пациентов, не являются патогномичными и не отражают какого-либо определённого патофизиологического механизма, и был предложен новый термин – аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП) [5].

АДТБП – группа редких генетических заболеваний, для которых характерно прогрессивное развитие тубулоинтерстициального фиброза и медленное снижение функции почек [6, 7].

Ключом к диагностике АДТБП является семейный анамнез – наличие ХБП по крайней мере в двух последовательных поколениях, как минимум у одного ребёнка и у одного из родителей.

К настоящему моменту идентифицированы четыре основные генетические причины АДТБП: мутации в гене *UMOD*, кодирующем уромодулин, в гене

REN, кодирующем ренин, в гене *HNF1B*, кодирующем ядерный фактор гепатоцитов и в гене *MUC1*, кодирующем муцин1 [3].

АДТБП, ассоциированная с мутацией муцина-1, (АДТБП – *MUC1*) – OMIM 158340 – редкое заболевание. Этот диагноз установлен у представителей ~ 200 семей в США и ~ 1000 семей в мире [3]. У большинства пациентов единственным клиническим проявлением является медленно прогрессирующее развитие ХБП с явным аутосомно-доминантным типом наследования. Обычно многие члены семьи в разных поколениях страдают ХБП, во всех случаях ХБП имеется у одного из родителей больного ребёнка. Теоретически редкое исключение могут составлять мутации *de novo*, которые не описаны к настоящему моменту. Скорость снижения функции почек существенно варьирует между различными семьями и даже между членами одной семьи. Средний возраст развития 5-ой стадии ХБП составляет 43 года, колеблясь от 17 до 75 лет, причём могут отмечаться значительные различия даже между родителем и ребёнком. Vleeyer at all. наблюдали несколько семей, в которых пациенты нуждались в диализе в возрасте ~ 30 лет, в то время как их родители в возрасте ~ 60 лет имели только 3 стадию ХБП [4]. Повышение креатинина сыворотки крови обычно выявляется в конце 2-го десятилетия жизни. У больных в течение длительного времени отсутствуют какие-либо другие симптомы болезни. Анализы мочи остаются неизменёнными, за исключением небольшой протеинурии у некоторых пациентов, которая не имеет тенденции к увеличению и всегда ниже 500 мг за сутки. Почки при УЗИ длительно могут выглядеть неизменёнными, но по мере прогрессирования ХБП у большинства пациентов отмечается неспецифическое уменьшение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы. Возможно появление кист в паренхиме чаще всего на границе коркового и мозгового вещества. Артериальная гипертензия, анемия, подагра встречаются с той же частотой, как и при других вариантах ХБП [3, 4].

Муцин-1 (*MUC1*, CD227) – встроенный в мембрану белок, протеогликан из группы муцинов. Синтезируется апикальной поверхностью эпителиальных клеток и обеспечивает их защиту от различных патогенов. Муцин-1 имеет основную массу 120-225 кДа, которая при гликозилировании увеличивается до 250-500 кДа.

Белок имеет трансмембранный, внеклеточный и внутриклеточный домены. Муцин-1 прикрепляется к апикальной поверхности эпителиальных клеток различных органов с помощью трансмембранного домена. Внеклеточный домен включает в себя домен с переменным числом tandemных повторов (VNTR). Повторяется участок, состоящий из 20 аминокислот, причем количество таких повторов варьирует от 20 до 120, что является следствием высокого полиморфизма гена MUC1. Эти повторы богаты остатками серина, треонина и пролина, которые допускают тяжелое о-гликозилирование. В зависимости от количества tandemных повторов внеклеточный домен муцина1 простирается на 200-500 нм за пределы поверхности клетки. Цитоплазматическая субъединица муцина-1 (фрагмент 1098-1255) содержит большое количество участков связывания с регуляторными белками и определяет участие муцина-1 в нескольких сигнальных путях [8].

Ген MUC1 локализован на хромосоме 1q21, состоит из 7 экзонов и в кодирующей части содержит переменное число tandemных повторов [9, 10]. Следствием непостоянства количества повторов является высокий полиморфизм длины гена MUC1. К настоящему моменту во всех семьях с АДТБП – MUC1 найдена одна и та же мутация, заключающаяся в дополнительной инсерции (вставке) цитозина (+C) в последовательность из семи цитозинов в любом одном из многократно повторяющихся участков из 60 пар оснований, которые кодируют описанные выше повторяющиеся участки из 20 аминокислот. Эта мутация приводит к сдвигу рамки считывания с последующей самопроизвольной терминацией процесса трансляции. В результате образуется особый неопротейн, имеющий высокий положительный заряд и образующий интрацеллюлярные депозиты. У пациентов этот протеин формирует депозиты системно в эпителиальных клетках, включая желудочно-кишечный тракт, систему дыхания, молочные железы, сальные железы, восходящий отдел петли Генле и дистальные извитые каналы. По неизвестным пока причинам этот процесс приводит к патологическим последствиям исключительно в каналах почек, где активируется апоптоз, происходит гибель клеток тубулярного эпителия и развивается прогрессирующая ХБП [3, 4]. Так как мутация локализуется в области tandemных повторов, количество которых чрезвычайно переменчиво, и заключается в инсерции дополнительного восьмого цитозина (+C) в последовательность из семи цитозинов в одном любом из этих повторов, она не может быть выявлена ни с помощью классического секвенирования по Сэнгеру, ни с помощью сиквенса нового поколения [11, 12]. Для обнаружения этой мутации применяется уникальный метод, основанный на том, что +C разрушает сайт рестрикции, расщепляемый эндонуклеазой MwoI, в связи с чем после многократной обработки гена этой эндонуклеазой в области

каждого tandemного повтора (60 пар оснований) удаётся удалить участок из 7С, оставив интактным 8-ой цитозин. После многократной подобной обработки, с амплификацией конечных фрагментов ДНК проводится исследование методом масс-спектрометрии с малой скоростью лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF) [11, 12]. Подобный метод генетического анализа в настоящее время доступен всего в нескольких лабораториях мира, что значительно затрудняет окончательное подтверждение диагноза у многих пациентов. Ещё одним недостатком этого метода является то, что он способен обнаруживать только вставку цитозина (+C), но не позволяет находить другие инсерции, существование которых вполне возможно [11, 12]. При АДТБП – MUC1 не существует специфического лечения. Подходы к терапии проявлений ХБП такие же, как и при ХБП другой этиологии. Болезнь никогда не рецидивирует в почечном трансплантате. Членов семьи пациента можно использовать в качестве живого родственного донора только после исключения у них данного заболевания с помощью генетического исследования [3].

Клиническое наблюдение: 13 летняя девочка, единственный ребёнок в семье, впервые поступила в ГБУЗ "ОДКБ" г. Оренбурга 07.08.2017 г. в связи с выявленной при профосмотре небольшой протеинурией. Концентрация белка в серии общих анализов мочи составляла 0,15-0,2 г/л. Изучение анамнеза обнаружило семейную историю, отягощённую по ХБП по линии матери (Рис. 1). Мать ребёнка 34 лет имеет 4 стадию ХБП (креатинин сыворотки 208 мкмоль/л, СКФ по формуле СКД-ЕРІ 26 мл/мин). При УЗИ у неё отмечается уменьшение размеров почек с повышением эхогенности паренхимы: правая почка 83×46 мм, левая почка 85×44 мм. Выявлены единичные медуллярные кисты с обеих сторон. Бабушка по линии матери, 53 лет – с 35-летнего возраста получает лечение программным гемодиализом. У сестры бабушки, 49 лет – в связи с 5-ой стадией ХБП сформирована артериовенозная фистула и она готовится к лечению в диализном центре. Прадед по линии матери умер от уремии в 40 лет. У матери и у бабушки никогда не отмечалось изменений в анализах мочи. Мать имеет артериальную гипертензию, контролируемую медикаментозно, в течение последних 5 лет.

При поступлении в стационар у ребёнка отсутствовали жалобы. Физическое развитие соответствовало возрасту: вес 45 кг (50-ый перцентиль), рост 157 см (50-ый перцентиль). Месячные с 12 лет, регулярные. При объективном обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено: отёков нет, артериальное давление в пределах нормальных значений. Показатели клинического анализа крови в пределах нормы: Нб 126 г/л, Эр $4,32 \times 10^{12}/л$, Л $5,8 \times 10^9/л$, Тр $275 \times 10^9/л$, СОЭ 10 мм/ч. В серии общих анализов мочи удельный вес до 1030, белок 0,098-0,138 г/л. Суточная протеинурия 220 мг/сутки. Биохимический анализ крови: общий белок 80 г/л (64-83),

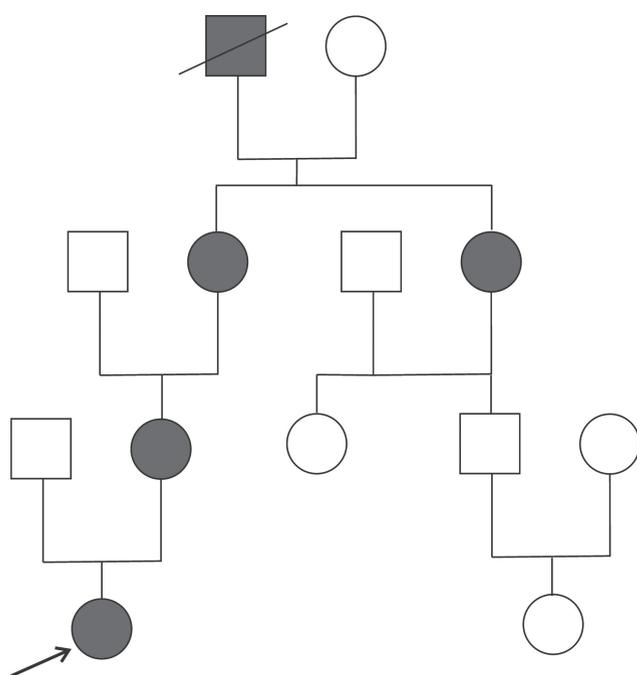


Рис. 1. Родословная семьи с АДТБП

Мужчины отмечены квадратами, женщины кружками.
Чёрным цветом обозначены больные члены семьи.
Стрелка указывает на пробанда.
Перечёркнут умерший член семьи.

Fig. 1. Родословная семьи с АДТБП

Мужчины отмечены квадратами, женщины кружками.
Чёрным цветом обозначены больные члены семьи.
Стрелка указывает на пробанда.
Перечёркнут умерший член семьи.

альбумин 45,3 г/л (35-50), мочевины 5,16 ммоль/л (2,4-6,4), креатинин 81,2 мкмоль/л (53-97), мочевая кислота 180 мкмоль/л (145-350), общий холестерин 4,31 ммоль/л (3,0-6,0), общий билирубин 16,5 мкмоль/л (3,4-17,1), АЛТ 6,3 Е/л (до 31), АСТ 11,9 Е/л (до 31), калий 4,51 ммоль/л (3,5-5,5), натрий 142 ммоль/л (135-145), хлор 104 ммоль/л (97-108). Клубочковая фильтрация, рассчитанная по формуле Шварца (revised Bedside Schwartz formula 2009), 93 мл/мин/1,73 м². Серологические тесты, включая антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, С3, С4 в пределах референсных значений

Консультация окулиста – глазное дно без патологии.

УЗИ почек: левая 100×39 мм, паренхима 14,5 мм, правая 101×36 мм, паренхима 14 мм. Эхогенность паренхимы не изменена. ЧЛС в норме. Мочевой пузырь без особенностей. Мочеточники не визуализируются.

Учитывая отягощённый семейный анамнез и желание членов семьи установить точный диагноз, образцы ДНК трёх членов семьи (ребёнок, мама, бабушка) были отправлены в генетическую лабораторию the Broad Institute of MIT and Harvard (Cambridge, MA, USA). Генетический анализ во всех представленных образцах выявил мутацию *MUC1* (вставку цитозина в области варибельного числа tandemных повторов), ассоциированную с АДТБП – *MUC1*.

Обсуждение

В настоящее время показано, что вероятность развития 5 стадии ХБП в течение жизни у представителя белой расы составляет 3,6%. Соответственно, вероятность того, что у двух членов семьи из двух последовательных поколений (родитель и ребёнок) возникнут два различных заболевания, приводящих к необходимости заместительной почечной терапии, составляет 1:1000 [1]. В тех случаях, когда болезнь отмечается в трёх и более последовательных поколениях семьи, эта вероятность становится ещё на порядок ниже, в то время как вероятность передачи ребёнку аутосомно-доминантного заболевания составляет 1:2. Поэтому, когда представители нескольких поколений одной семьи имеют ХБП, прежде всего следует заподозрить аутосомно-доминантное заболевание. В этой ситуации X-сцепленное рецессивное наследование может быть исключено при отсутствии гендерных различий в тяжести клинических проявлений, а X-сцепленное доминантное заболевание опровергается передачей болезни от отца сыну или наличием хотя бы одной здоровой дочери у больного отца. Кроме того, X-сцепленные доминантные заболевания в нефрологии представлены всего несколькими легко-диагностируемыми нозологическими формами: некоторыми вариантами гипофосфатемического рахита и ренального несахарного диабета. После того, как идентифицирован способ наследования, необходимо выполнить анализ мочи и УЗИ мочевой системы. Наличие гематурии и/или протеинурии заставляет предположить врождённую гломерулярную патологию с аутосомно-доминантным типом наследования: один из вариантов патологии коллагена четвёртого типа или некоторые виды подоцитопатий. Для АДТБП характерно отсутствие значимых изменений в анализах мочи. У большинства пациентов не отмечается гематурии, и только у некоторых может встречаться небольшая протеинурия, всегда менее 500 мг в сутки [3]. УЗИ мочевой системы позволяет исключить поликистоз почек, так как несмотря на то, что у отдельных пациентов могут развиваться медуллярные кисты, ультразвуковая картина при АДТБП значительно отличается от картины аутосомно-доминантной поликистозной болезни, причём не только количеством и локализацией кист, но и размерами почек, которые при АДТБП чаще всего уменьшены, могут быть нормальными, но никогда не бывают увеличенными. АДТБП отличается от нефронофтиза, для которого характерен аутосомно-рецессивный тип наследования с более ранним развитием почечной недостаточности. Нефробиопсия при АДТБП выявляет фиброз или воспалительные инфильтраты в интерстиции. Эти изменения не являются патогномоничными и не позволяют поставить диагноз, в связи с чем предпочтительным диагностическим методом является генетическое исследование [3, 4].

В представленной клинической ситуации нам необходимо было решить две задачи:

- 1) постараться уточнить диагноз имеющегося в семье заболевания почек и
- 2) ответить на вопрос о том, унаследовала ли наша 13-летняя пациентка это заболевание и имеется ли у неё риск развития и прогрессирования ХБП?

Прежде всего, нам легко было исключить нефронофтиз, так как нефропатия затрагивала как минимум три последовательных поколения, что позволило исключить аутосомно-рецессивные заболевания. Кроме того, у старших членов данной семьи ХБП 5 стадии развивалась на 4-5-м десятилетии жизни, что значительно позже, чем это обычно отмечается при нефронофтизе. Для исключения аутосомно-доминантного поликистоза почек нам было достаточно оценить УЗИ мочевой системы у матери. Уменьшенные размеры почек и небольшое количество кист у пациентки с 4 стадией ХБП без труда позволили это сделать. Нормальный общий анализ мочи у матери и отсутствие гематурии и протеинурии в анамнезе у бабушки (в додиагностическую стадию ХБП) позволили исключить аутосомно-доминантные гломерулопатии (синдром Альпорта, подоцитопатии). Поэтому по клинико-лабораторным данным мы остановились на диагнозе АДТБП. Однако, несмотря на небольшую протеинурию и, возможно, некоторое снижение СКФ, диагноз АДТБП у нашей 13-летней пациентки вызывал сомнения, поскольку сонографически почки у неё выглядели совершенно здоровыми. Результаты генетического тестирования установили АДТБП – MUC1 у всех обследованных членов семьи, включая ребёнка, что позволило:

- 1) ответить на вопрос о причине ХБП, волновавший несколько поколений этой семьи,
- 2) отказаться от нефробиопсии, которая могла планироваться в будущем у нашей пациентки, или у кого-нибудь из её больных родственников,
- 3) прогнозировать развитие и медленное прогрессирование ХБП у 13-летнего ребёнка,
- 4) определить в будущем необходимость генетического обследования у тех членов семьи, кто будет рассматриваться в качестве возможного донора почки.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Grams M.E., Chow E.K., Segev D.L. et al. Lifetime incidence of CKD stages 3–5 in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:245-252.
2. Saran R., Li Y., Robinson B. et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1)(suppl 1):Svii.S1-S305.
3. Bleyer A.J., Kidd K., Zinna M. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2):86-93.
4. Bleyer A.J., Knoch S., Antignac C. et al. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(3): 527-535.
5. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—a KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015; 88(4):676-683.
6. Devuyst O., Knoers N.V., Remuzzi G. et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014; 383(9931):1844-1859.
7. Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinière V. et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int.* 2014; 86:589.
8. Pemberton L.F., Rughetti A., Taylor-Papadimitriou J. et al. The epithelial mucin MUC1 contains at least two discrete signals specifying membrane localization in cells. *J Biol Chem.* 1996; 271:2332-2340.
9. Auranen M., Ala-Mello S., Turunen J.A. et al. Further evidence for linkage of autosomal-dominant medullary cystic kidney disease on chromosome 1q21. *Kidney Int.* 2001; 60:1225.
10. Fuchshuber A., Kroiss S., Karle S. et al. Refinement of the gene locus for autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1) and construction of a physical and partial transcriptional map of the region. *Genomics.* 2001; 72(3): 278-284.
11. Blumenstiel B., DeFelice M., Birsoy O. et al. Development and validation of a mass spectrometry-based assay for the molecular diagnosis of mucin-1 kidney disease. *J Mol Diagn.* 2016; 18(4):566-571.
12. Kirby A., Gnirke A., Jaffe D.B. et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet.* 2013; 45(3):299-303.

Дата получения статьи: 08.04.2018

Дата принятия к печати: 15.05.2018

Submitted: 08.04.2018

Accepted: 15.05.2018