



Kystinen munuaissairaus ja diabetes – alidiagnosoitu yksigeeninen kehityshäiriö

HNF-1β on sikiönkehityksen aikana laajalti ilmentyvä transkriptiotekijä. Heterotsygoottiset mutaatiot sitä koodaavassa *TCF2*-geenissä aiheuttavat vallitsevasti periytyvän kehityshäiriön. Siihen voivat liittyä munuaisten dysplastiset ja kystiset muutokset, munuaisten vajaatoiminta, haiman kehityshäiriöt, insuliinipuutteinen MODY-diabetes, poikkeavat maksaentsyymipitoisuudet, kihti ja sukupuolielinten epämuodostumat. Oireet ja löydökset vaihtelevat vaikeusasteeltaan. Kun yksittäinen poikkeavuus todetaan, oireyhtymä on tärkeä tunnistaa muiden elinmanifestaatioiden diagnosoimiseksi. Suomessa on 2000-luvun puolivälistä lähtien diagnosoitu 10–20 potilasta mutta suurin osa on todennäköisesti vielä löytämättä.

Maksan tumatekijä 1β:lla (hepatic nuclear factor 1-beta, HNF-1β, *TCF2*) on merkittävä rooli munuaisten, virtsateiden, maksan, sappiteiden, suolen ja haiman sikiöaikaisessa kehityksessä. Se säätelee näissä elimissä usean geenin ilmentymistä (Kolatsi-Joannou ym. 2001, Gresh ym. 2004). HNF-1β:aa koodaa kromosomissa 17 sijaitseva *TCF2*-geeni, joka kuuluu homeodomeenialueen sisältävien transkriptiotekijägeenien suurperheeseen. Se sitoutuu DNA:han homodimeerisenä tai heterodimeerisenä lähisukulaisensa HNF-1α:n kanssa (Fischer ja Pontoglio 2008).

TCF2-geenin heterotsygoottiset mutaatiot voivat johtaa vaikeusasteeltaan hyvin erilaisiin klinisiin tiloihin (Ulinsky ym. 2006, Weber ym. 2006, Decramer ym. 2007, Edghill ym.

2008, Heidet ym. 2009) (TAULUKKO 1). Tyypillisimpiä ovat kehityshäiriöt munuaisissa, sukupuolielimissä ja haimassa (Kolatsi-Joannou ym. 2001, Bingham ja Hattersley 2004). Haiman hypoplasia ja beetasolujen toimintahäiriö johtavat osalla potilaita insuliinipuutteeseen diabetekseen, jota on kutsuttu MODY5-diabetekseksi (MODY, maturity onset diabetes of the young) tai RCAD:ksi (renal cysts and diabetes, kystinen munuaissairaus ja diabetes -oireyhtymä), joka huomioi paremmin vallitsevan munuaisfenotyypin. Kaikista MODY-muodoista *TCF2*-mutaatioiden osuus on noin 1–2 % (Bingham ja Hattersley 2004, Miettinen ja Tuomi tässä numerossa).

TAULUKKO 1. *TCF2*-mutaatioon liittyvät munuaismanifestaatiot.

Munuaisten rakkulat

Yksittäiset munuaisrakkulat
Multikystinen munuaisdegeneraatio
Muita multipelittä glomeruluskystat, glomerulokystinen tauti

Histologinen poikkeavuus

Oligomeganefronia
Kystinen dysplasia
Glomerulusten kystat

Morfologiset epämuodostumat

Hevoskenkämunuainen
Toisen munuaisen aplasia
Munuaisten pieni koko

Munuaisten toiminta

Vajaatoiminta
Terminaalinen uremia, dialyysi tai munuaissiirto
Normaali munuaisten toiminta
Magnesiumin tubulaarinen menetys, hypomagnesemia

Munuaisten ja virtsateiden synnynäiset poikkeavuudet

Munuaisten ja virtsateiden synnynäisiä poikkeavuuksia löytyy sikiöiden ja vastasyntyneiden kaikukuvauksissa noin 0,3 %:lla (Scott ja Renwick 1993). Munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten kehitys määräytyy metanefroksen ja virtsanjohtimen aiheen keskinäisen induktiivisen vuorovaikutuksen mukaan (Sainio 2003). Yleisimpiä synnynäisiä munuais-sairauksia ovat dysplastiset, hypoplastiset ja kystiset munuaistaudit, joiden taustalla on lukuisia munuaisten ja virtsateiden kehitykseen vaikuttavia geenejä (Woolf ym. 2004, Kerecuk ym. 2008, Uhlehaut ja Treier 2008). Osa näistä geenivirheistä liittyy oireyhtymiin, jolloin poikkeavuuksia esiintyy munuaisten ja virtsateiden lisäksi muissakin elimissä.

TCF2-geenin mutaatiot ja geenidiagnostiikka

TCF2-geenistä on löydetty yli 50 eri mutaatiota. Osa johtaa peptidiketjun synteessin keskeytymiseen, osa on yhden aminohapon pistemutaatioita. Jopa yli kolmanneksella potilaista on koko TCF2-geenin tai vähintään yhden eksonin kattava deleetio (Bellanné-Chantelot 2005), joten molekyyliagnostiikka edellyttää koko geenin lukualueen sekvensoinnin lisäksi geeniansalyysia (Ulinski ym. 2005, Decramer ym. 2007, Edghill ym. 2008). Ainoastaan heterotsygoottisia mutaatioita on kuvattu – oletettavasti homotsygoottiset mutaatiot ovat letaaleja jo sikiöaikana, kuten poistogeenisissä hiirimalleissa on osoitettu (Barbacci ym. 1999, Coffinier ym. 1999). Mutaatiotyyppejä ei näytä assosioituvan taudin vaikeusasteeseen (Edghill 2008). Mutaatiot periytyvät autosomissa vallitsevasti, ja löydettyjen mutaatioiden penetranssi on täydellinen, eli kaikilla mutaation kantajilla on elinmuutoksia. Jopa puolet TCF2-geenissä todetuista mutaatioista on kuitenkin uusia de novo -mutaatioita, joten sukuhistorian puuttumisella ei ole diagnostista merkitystä. Lähisukulaisille kannattaa kuitenkin tarjota kliinistä seulontaa tai geenivirheen seulontaa, sillä osalla munuaissairauskin kehitty-

tyy vasta aikuisiällä. Suomessa on toistaiseksi diagnosoitu vain yksittäisiä potilaita, mutta esimerkiksi munuaisten dysplasiaa tai rakkulasairauksia sairastavia potilaita ei ole järjestelmällisesti seulottu. Suomessa ei tehdä TCF2-geenimutaatioiden molekyyliagnostiikkaa, joten näytteet on lähetetty tutkittavaksi Saksaan tai Britanniaan (www.diabetesgenes.org).

Kromosomialueella 17q12 esiintyy myös laajempia deleetioita tai kahdentumia, jolloin TCF2:n lisäksi yksilöllä on poikkeava lukumäärä useampaa alueen geeniä. Näihin liittyy kystisten munuaissairauksien lisäksi aivojen kehityshäiriöitä ja kognitiivisia toimintahäiriöitä sekä deleetioihin myös epileptisiä kohtauksia (Moreno-de-Luca ym. 2010, Nagamani ym. 2010).

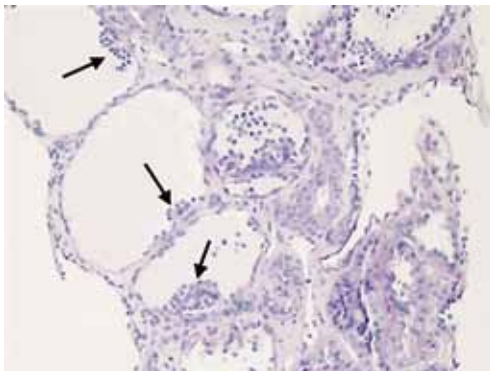
TCF2-geenin mutaatioon liittyvät munuaisten ja virtsateiden sairaudet

Mekanismit, joilla HNF-1 β vaikuttaa munuaisten kehitykseen, ovat selvittämättä. HNF-1 β ilmentyy jo munuaisten kehityksen alkuvaiheessa. Poistogeeniset TCF2^{-/-}-hiiret menehtyvät varhain sikiökehityksen päivinä 6,5–7,5 ekstraembryonaalisen endodermaalisen kudoksen erilaistumishäiriön vuoksi (Barbacci ym. 1999, Coffinier ym. 1999, Gresh ym. 2004). HNF-1 β -dimeerit sitoutuvat ainakin UMOD-, PKHD1- ja PKHD2- geenien sääteilyalueille (Uhlenhaut ja Treier 2008). Näiden geenien mutaatioiden tiedetään liittyvän munuaisten rakkulatauteihin.

Yleisin TCF2-geenin mutaatioihin liittyvistä kliinisistä tiloista on RCAD (Bingham ja Hattersley 2004, Edghill ym. 2008). Potilailla on erilaisia kehityshäiriöitä, jotka aiheuttavat rakkuloita munuaisiin. Häiriöiden aste vaihtelee yksittäisestä rakkulasta multikystiseen dysplasiaan, polykystiseen tautiin, munuaisten ageneesiin ja hypoplastiseen glomerulokystiseen munuaissairauteen. Mutaatioihin liittyvät munuaismenifestaatiot ovat moninaisia, eikä genotyypin ja fenotyypin välillä ole korrelaatiota. (Heidet ym. 2010). Tyypillisimpiä epämuodostumia ovat glomeruluskystat. Kaikukuvauksessa voidaan nähdä runsaskaikuiset

munuaiset ja pieniä kuorikerroksen rakkuloita. Munuaisten koossa voi olla epäsymmetristä vaihtelua. Osalla potilaista toinen munuainen saattaa puuttua tai todetaan hevosenkenkämunuainen. Munuaispikarit ja -nystyt saattavat olla rakenteeltaan poikkeavat. Kystiset munuaiset voidaan todeta jo sikiöaikana jopa 17. raskausviikosta lähtien. Sikiöaikana munuaiset saattavat olla normaalia suuremmat. Niiden kasvu on kuitenkin hidasta, ja nuoruusiässä tai aikuisuudessa ne ovat usein normaalia pienemmät. Lisäksi *TCF2*-geenin mutaatiot assosioituvat munuaisten kautta tapahtuvaan magnesiumin menetykseen ja hypomagnesiemiaan. Ilmeisesti HNF-1 β säätelee myös munuaistubulusten kautta tapahtuvaa magnesiumin takaisinimeytymistä ja vaikuttaa siten tubulusten epiteliaalisten kuljetusproteiinien ilmentymiseen (Adalat ym. 2009).

Vain pienelle osalle potilaista on tehty biopsianäytteen histopatologisia tutkimuksia, ja löydökset niissä ovat vaihtelevia. Glomerulokystisessä muodossa todetaan munuaisten kuorikerroksen munuaiskerästen kystia, joita määritelmän mukaan on yli 5 %:ssa munuaiskerästä. Bowmanin tila (capsula glomerularis) on laajentunut 2–3 kertaa normaalia suuremmaksi, ja kapillaarikeränen on rakenteeltaan kehittymätön ja kooltaan pieni (KUVA 1) (Lennerz ym. 2010).



KUVA 1. Glomerulokystinen tauti. Histologinen kuva potilaan 1 munuaisesta. Kuvassa näkyy glomeruluskystia ja laajentuneita Bowmanin tiloja (capsula glomerularis). Vasemmalla rakkuloissa näkyvät myös pienet, rakenteeltaan kehittymättömät kapillaarikeräset (nuolet). Tubulukset ovat rakenteeltaan normaaleja. Hematoksyyliini-eosiinivärjäys.

Munuaisten vajaatoiminta vaihtelee oireetomasta lievään kreatiniinipitoisuuden suurentumiseen ja aina terminaaliseen uremiaan asti. Brittitutkimusten mukaan 15 % potilaista, joilla on todettu *TCF2*-geenin mutaatio ja munuaisepämudostuma, on dialyysihoidossa tai on saanut munuaissiirteen (Edghill ym. 2008). *TCF2*-geenin mutaatiot ovat yleisiä lapsilla, joilla todetaan munuaisten kehityshäiriöitä (Ulinski ym. 2006). Decramerin ym. (2007) aineistossa ennen syntymää esiintyvää munuaisdysplasiaa sairastavista lapsista jopa 29 %:lla oli *TCF2*-geenin mutaatioita. Näyttäisi siltä, että *TCF2*-geenin mutaatiot ovat tähän asti tunnetuista mutaatioista yleisimpiä geneettisiä syitä eriasteisiin synnynnäisiin munuaispoikkeavuuksiin.

Haiman vajaatoiminta ja glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt

TCF2-geenin mutaatio kuvattiin ensimmäisenä japanilaisessa diabetessuvussa, jossa kaikilla mutaation kantajilla oli todettu diabeettisena nefropatiaa pidetty munuaistauti (Horikawa ym. 1997). Myöhemmin selvisi, että mutaation kantajien vallitseva fenotyyppi on munuaisvika ja vain noin puolella on merkittävä glukoosiaineenvaihdunnan häiriö. Maailmanlaajuisesti suurimman potilassarjan keränneiden brittitutkijoiden mukaan 58 %:lla tutkituista on diabetes ja 4 %:lla heikentynyt glukoosin sietokyky (Edghill ym. 2008). Kliininen diabetes voi ilmentyä myös munuaissairauden toteamisen jälkeen, erityisesti munuaissiirtoa seuraavan immunosuppressiivisen lääkityksen, yleensä kortikosteroidien, indusoimana (Zuber ym. 2009).

HNF-1 β säätelee transkriptiotekijäverkostoa, joka ohjaa muun muassa haiman sikiöaikaista kehitystä ja erityisesti sen organogeneesiä ja erilaistumista, kun taas HNF-1 α ja HNF-4 α säätelevät beetasolujen kasvua ja toimintaa (Maestro ym. 2007, Miettinen ja Tuomi tässä numerossa). Tietokonetomografiassa (TT) tai magneettikuvauksessa (MK) diabetesta sairastavilla *TCF2*-mutaation kantajilla todetaan tyypillisesti haiman runko- ja häntäosien puuttuvan (KUVA 2). Jäljellä oleva **2001**

haiman pääkin saattaa sisältää kalkkia (Bellané-Chantelot ym. 2004, Haldorsen ym. 2008). Haiman hypoplasia voi johtaa sekä eksokriiniseen että endokriiniseen vajaatoimintaan, ja suurella osalla mutaation kantajista ulosteen rasva- ja elastaasipitoisuudet ovat lisääntyneet (Haldorsen ym. 2008). Saksalaistutkimuksen mukaan kuitenkin osalla *TCF2*-geenin deleetiota kantavista diabetespotilaista haiman koko on kuvantamistutkimusten perusteella normaali (Raile ym. 2009)

TCF2-mutaatioihin liittyy aina heikentynyt glukoosin stimuloima insuliinivaste, mutta vain osalle kehittyy kliininen diabetes. Tämä oletettavasti riippuu osittain henkilön insuliinin tarpeesta, ja tarvetta lisäävä tekijä, kuten kortikosteroidihoito, laukaisee herkästi diabeteksen. Insuliinin puutteen aste vaihtelee laajalti, ja ainakin yhdellä lapsella on diagnosoivaiheessa ollut jopa ketoasidoosi (Bellané-Chantelot ym. 2004). Insuliininerityksen häiriö selittyy osaksi hypoplasialla ja pienellä beetasolumassalla, osaksi kyseessä on vastaava säätelyhäiriö kuin HNF-1 α -diabeteksessa, eli beetasolut eivät reagoi asianmukaisesti glukoosipitoisuuden suurentumiseen (Miettinen ja Tuomi tässä numerossa). HNF-1 β toimii samassa transkription säätelyverkostossa HNF-1 α :n kanssa ja muodostaa heterodimeerejä, jotka säätelevät useiden geenien transkriptiota (Fischer ja Pontoglio 2008). Näin ollen niin sanottu vallitsevasti negatiivinen HNF-1 β -mutaatio voi esiintyessään dimeerinä HNF-1 α -molekyylin kanssa estää myös tämän toimintaa. Tarkkaa mekanismia, jolla HNF-1 α ja HNF-1 β osallistuvat insuliinivasteen säätelyyn, ei tiedetä. Eläin- ja solututkimusten perusteella kuitenkin oletetaan, että sekä beetasolujen glykolyysin heikkeneminen että vähentynyt mitokondriotoiminta myötävaikuttavat siihen (Pongratz ym. 2009). Keskimääräinen diabeteksen toteamisikä on ollut 26 vuotta. Vaihteluväli on kuitenkin suuri, kymmenestä kuukaudesta 61 vuoteen. Päinvastoin kuin muissa MODY-muodoissa, joissa endogeenista insuliinineritystä stimuloivalla tablettilääkityksellä on hyvä teho, HNF-1 β -diabeteksessa käytetään haiman hypoplasian vuoksi yleensä insuliinihoitoa, ellei pelkkä

ruokavaliohoito riitä. Vertailevia hoitotutkimuksia ei ole, mutta käytännön kokemus on puoltanut insuliinihoitoa.

Muut kehityshäiriöt

HNF-1 β ilmentyy maksassa, sukupuolielimissä, keuhkoissa ja ruoansulatuskanavassa jo varhaisessa sikiövaiheessa. **TAULUKOSSA 2** esitetään yleisimmät munuaisten ulkopuoliset löydökset potilailla, joilla on todettu *TCF2*-geenin virheitä. Suurella osalla potilaista on sukupuolielinten kehityshäiriöitä kuten emättimen aplasiaa, kohdun kahdentumista, munasarjaepämuodostumia, siemenjohtimen atresiaa, ependymaalaisia kystia sekä astenosoospermiaa (Bingham ja Hattersley 2004). Taudinkuvaan voi kuulua myös suurentunut uraattipitoisuus ja varhain ilmenevä kihti (Bingham ym. 2003). Jopa moninkertaisesti suurentuneet maksa-arvot sekä aminotransferaasi- ja glutamyyli transferaasipitoisuudet ilman maksan morfologisia tai histologisia muutoksia tai vajaatoimintaa ovat niin ikään mahdollisia. HNF-1 β ilmentyy sikiöaikana sappirakossa ja maksansisäisissä sappiteissä. Hiirimalleissa, joissa on kudosspesifisesti poistettu kyseinen geeni maksa- ja sappitiekuodoksesta, on todettu sappirakon ja sappiteiden morfologisia muutoksia ja vaikeaa ikterusta (Coffinier ym. 2002). Sappiteiden normaali morfogeneesi edellyttää HNF6-vaikutusta, joka välittyy pitkälti HNF-1 β :n kautta (Clotman ym. 2002). Ihmisillä sappitieanoma-

TAULUKKO 2. *TCF2*-mutaatioon liittyvät munuaisten ulkopuoliset löydökset.

Kliininen löydös	Osuus tutkituista, joilla mutaatio	Määrä
Diabetes	58 %	32/55
Haiman epämuodostumat tai atrofia		
Kohdun epämuodostumat	14 %	5/36
Miespuolisten sukupuolielinten epämuodostumat	5 %	1/19
Hyperurikemia	20 %	11/55
Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	13 %	7/55

(Bingham ja Hattersley 2008)

lioita tai kolestaasia on raportoitu ainoastaan yhdellä vastasyntyneellä, jolla todettiin intrahepaattisten sappiteiden vähyys sekä vaikea, sittemmin ohimennyt, etiologialtaan epäselvä kolestaasi (Kitanaka ym. 2004). Kahdella potilaistamme on havaittu maksansisäisten sappiteiden poikkimitan vaihtelua ja yhdellä ruotsalaispotilaalla on todettu maksansiirtoon johtanut sappiteiden atresia.

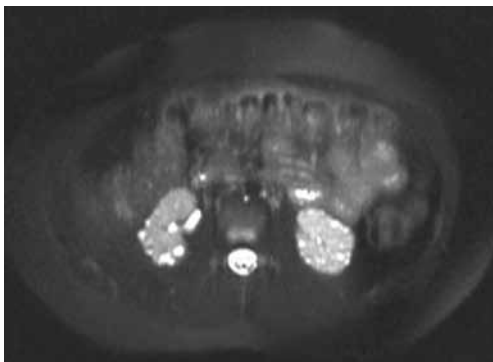
Omat potilaat

POTILAS 1. Aiemmin terveeseen seitsemänvuotiaan tytön munuaiset todettiin pyelonefriitin jälkeen tehdyssä kaikukuvauksessa pieniksi. Lisäksi molemmissa munuaisissa havaittiin pieniä rakkuloita. Munuaisparenkyymissä kortikomedullaarinen raja ei erottunut. Gammakuvausssä munuusiin latautui merkkiainetta symmetrisesti ja toimintaosuuksissa ei ollut eroa munuaisien välillä. Merkkiaine ilmaantui munuaispikareihin normaalissa ajassa, joskin kuorikerroksen läpikulkuajat olivat pitkäkköt. Rakon tyhjeneminen oli spontaania. Kreatiniini- (93 $\mu\text{mol/l}$) ja ureapitoisuudet (12 mmol/l) ylittivät iänmukaisen viitealueen ylärajan, ja glomerulusten suodatusnopeus oli kromi-EDTA-tutkimuksessa vähentynyt arvoon 46,8 ml/min/1,73 m^2 . Verenpaineen vuorokausiseurannassa ei todettu poikkeavaa. Niin ikään verenkuvasta sekä CRP- ja ALAT-pitoisuus olivat normaalit, samoin kalsi-fosfori- ja happo-emästasapaino. Kokonaiskolesterolipitoisuus oli 5,9 mmol/l , HDL-kolesterolipitoisuus 0,89 mmol/l ja triglyseridipitoisuus 4,0 mmol/l . Lievän hyperparatyreoosin (P-PTH 84 ng/l) vuoksi potilaalle aloitettiin alfa-kalsidolilääkitys. Suvussa ei ollut munuaissairauksia tai diabetesta.

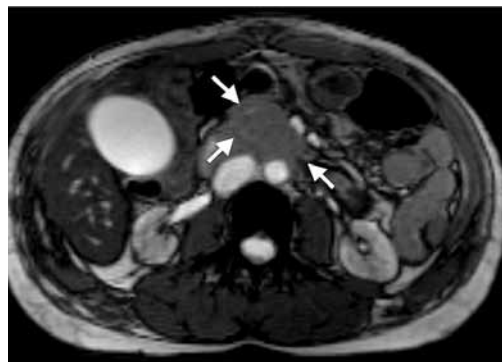
Myöhemmin potilaan DNA-näytteessä todettiin *TCF2*-geenin heterotsygoottinen deleetio, joka johti RNA:n silmukoitumisvirheeseen ja geenituotteen toi-

mimattomuuteen. Vatsan alueen MK:ssa havaittiin munuaisissa pieniä multippeleja kortikaalisia kystia (KUVA 2). Kookkaassa pernassa (10 cm) oli kolmilokeroinen 1,5 cm:n kystamuutos. Kohtu ja munasarjat olivat iänmukaiset, ja haima oli tavallinen. Veren glukosipitoisuuden paastoarvo oli normaali, 4,4 mmol/l , mutta glukosirasituskoeksessa kahden tunnin arvo oli lähes diabeettinen, 10,9 mmol/l . Potilaan suhteellinen paino oli + 50 %. Seurannassa kreatiniinipitoisuus on pysynyt arvon 150 $\mu\text{mol/l}$ tienoilla, mutta glomerulusten suodatusnopeus on vähitellen pienentynyt; 15-vuotiaana se on 31 ml/min/1,73m^2 . Lääkitykseen on lisätty kalsiumkarbonaatti ja D3-vitamiini.

POTILAS 2. Hoikka 24-vuotias nainen lähetettiin konsultaatioon epäselvän diabetestyyppin vuoksi. Diabeteksen hoitona oli muutaman vuoden ajan ollut glargiini-insuliini (12 yksikköä) ja aspartinsuliini pääaterioilla. HbA_{1c}-pitoisuus oli erinomainen (alle 7 %) ja C-peptidipitoisuus 0,37 nmol/l , kun glukosipitoisuus oli 6,0 mmol/l . Oma insuliinieritys oli siis kohtalaista. Potilaalla oli jo seitsemänvuotiaana todettu infektion yhteydessä glukosuriaa, ja glukosirasituskoeksessa kahden tunnin glukosipitoisuus oli 12,4 mmol/l . Ruokavaliomuutoksin glukosipitoisuus korjaantui, ja aterianjälkeiset arvot olivat pääosin alle 10 mmol/l . Kreatiniinipitoisuus oli lapsuudesta asti ollut lievästi suurentunut, noin 100 $\mu\text{mol/l}$, minkä oli ajateltu liittyvän keskosuuteen. Lapsena tehdyssä urografiassa oli radiologin lausunnon mukaan munuaispikarien kömpelyyttä, ja kaikukuvauksessa oli todettu pienet munuaiset. Tuolloin oli päädytty synnyntäisen munuaisdysplasian diagnoosiin. Seurannassa kreatiniinipitoisuus pysyi vakaana (n. 130 $\mu\text{mol/l}$) ja virtsan proteiinieritys oli 270 mg/vrk . Suvussa ei esiintynyt diabetesta. Epäselvän munuaisen vajaatoiminnan ja epätyypillisen diabeteksen vuoksi potilaalle tehtiin vatsan MK munuaistilanteen ja mahdollisten HNF-1 β -elinmuutosten selvittämiseksi. Haimalöydös oli tyypillinen: runko- ja häntäosa puuttuivat (KUVA 3). Lisäksi munasarjat olivat pienet ja mak-



KUVA 2. Potilaan 1 kortikaaliset munuaisrakkulat magneettikuvassa.



KUVA 3. Magneettikuvassa (true-fisp-sekvenssi) nähdään haiman runko- ja häntäosien puuttuvan. Haiman pää on merkitty nuolilla.

YDINASIAI

- ▶ Mutaatiot hepatosyyttitumekijää (HNF-1 β) koodaavassa *TCF2*-geenissä aiheuttavat vallitsevasti periytyvän oireyhtymän, johon liittyy munuaisten ja haiman kehityshäiriöitä.
- ▶ Noin puolella potilaista on insuliiniputteinen MODY-diabetes.
- ▶ Nykyisin *TCF2*-geenin mutaatioiden molekyyli-diagnostiikka on mahdollista, mutta toistaiseksi näytteet pitää lähettää ulkomaille analysoitaviksi.
- ▶ *TCF2*-geenin mutaatioihin liittyvän oireyhtymän mahdollisuus tulisi pitää mielessä niiden potilaiden osalta, joilla on todettu munuaisten tai virtsateiden poikkeavuus ja diabetes.

sansisäisten sappiteiden leveys vaihteli. Munuaisissa ei todettu rakennepoikkeavuuksia, mutta toinen munuaisten oli kooltaan normaalin alarajoilla. Maksaentsyymipitoisuudet olivat normaalit, uraattipitoisuus oli suurentunut. Sitten kihtikohtausten vuoksi potilaalle on aloitettu ruokavaliohoito ja allopurinolilääkitys. DNA-näytteessä todettiin *TCF2*-geenissä R181X-mutaatio, joka johtaa ennen aikaisen lopetuskodonin syntymiseen.

POTILAS 3. Viisitoistavuotias tyttö oli syntynyt sekstiolla raskausviikolla 36 + 5 hidastuneen kasvun ja äidin munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Pian syntymän jälkeen lapsen kreatiniiniarvot vastasivat äidin arvoja (408 $\mu\text{mol/l}$). Noin kolmen viikon iässä kreatiniinipitoisuus oli 81 $\mu\text{mol/l}$. Kaikukuvauksessa munuaiset olivat kookkaat ja runsaskaikuiset. Kahdentoista vuoden iässä glomerulusten suodatusnopeus oli kromi-EDTA-puhdistumalla mitattuna 64 ml/min/1,73m² ja plasman kreatiniinipitoisuus 84 $\mu\text{mol/l}$. Verenpaine ja maksaentsyymipitoisuudet olivat normaalit, eikä asidoosia ilmaantunut. Lievä hyperkolesterolemiataipumus korjaantui. Glukoosirasituskoeksessa plasman kahden tunnin glukoosipitoisuus oli 8,4 mmol/l, mikä viittasi heikentyneeseen glukoosinsietoon. Potilaalla oli käytössään kalsium-D-vitamiinilisä ja myöhemmin alfakalsidolilääkitys. Pituuskasvu nopeutui munuaisten vajaatoiminnan hoidon aikana odotuksen mukaiseksi.

Kymmenvuotiaana munuaisesta otetussa kudoksenäytteessä todettiin valomikroskopiassa 12 säännöllistä munuaiskerästä ja useita kystia. Näistä osa oli tyhjiä ja osassa havaittiin pieni tupsumainen suonikerästä muistuttava rakenne. Välikudoksissa tai tubu-

luksissa ei todettu poikkeavaa. Vain yhden nefronin alueella todettiin tyvikalvojen vähäistä paksuuntumista. Löydös oli vastaava kuin potilaalla 1 (KUVA 1). Patologin lausunto vahvisti epäilyn glomerulokystisestä sairaudesta. *TCF2*-geenissä todettiin sama mutaatio kuin potilaalla 2 (R181X). Potilaan äidillä oli seitsemänvuotiaana todettu munuaisten lievä vajaatoiminta, jonka diagnosoitiin pidettiin juveniilia nefronoftiisia. Munuaissiirto tehtiin 38-vuotiaana. Myöhemmin biopsianäytteen uusintatarkastelussa ja DNA-näytteessä todettiin samat löydökset kuin tytällä.

POTILAS 4. Lapsena tehdyn molemminpuolisen ureterstenosisin korjausleikkauksen jälkeen 26-vuotiaalle naiselle kehittyi etenevä munuaisten vajaatoiminta. Munuaissiirron jälkeen kortikosteroidihoidon alettua potilaalle tuli insuliinihoitoa vaativa diabetes. Hän oli hoikka (painoindeksi 22,5 kg/m²) ja runsaasti liikkuva, eikä suvussa esiintynyt diabetesta. Munuaissiirron jälkeen naista oli tutkittu runsaasti vatsakipujen vuoksi. Koska munuaissairauden syy oli epäselvä ja kortikosteroidin laukaisema diabetes oli epätyypillinen näin nuorella ja hoikalla potilaalla, pyydettiin tehdyistä vatsan alueen magneettikuvauksista uusintalausunto haiman ja omien munuaisten osalta. Haimasta puuttuivat runko- ja häntäosat, ja haiman pää oli turpea. Omat munuaiset olivat puolestaan pienet ja kystiset. DNA-näytteessä todettiin *TCF2*-geenissä N302D-mutaatio.

Lopuksi

TCF2-geenin mutaatioihin liittyvä oireyhtymä on heikosti tunnettu, mutta sen mahdollisuus tulisi pitää mielessä aina kun potilaalla on todettu epäselvä rakkulainen munuaistauti, glomerulokystinen tauti, oligomeganefronia tai munuaisten ja virtsateiden poikkeavuus, erityisesti jos niihin liittyy diabetes tai sukupuolielinten rakennepoikkeavuuksia (www.diabetesgenes.org/content/screening). Varsinkin glomerulokystistä munuaistautia sairastavien potilaiden osalta geenidiagnostiikka on suositeltavaa. Mutaation toteamisen jälkeen määritetään verestä glukoosi-, uraatti-, ALAT- ja HbA_{1c}-pitoisuus sekä kuvataan munuaiset ja ainakin naisilla virtsatie (kaikukuvaus). Munuaisarvoja sekä uraatti- ja glukoosipitoisuutta seurataan jatkossa 1–2 vuoden välein. Potilaskohtaisesti harkitaan maksan, sappiteiden ja haiman kuvantamista, mutta tällä ei ole suoranaista vaikutusta hoitoon. Koska munuaisten vajaatoiminta helposti diagnosoidaan

virheellisesti diabeettiseksi nefropatiaksi, on aiheellista harkita geenidiagnostiikkaa potilailla, joiden diabetekseen liittyvä nefropatia on kehittynyt poikkeuksellisen nopeasti. Sama koskee potilaita, joille on tehty munuaissiirto epäselvän munuaisten vajaatoiminnan tai munuaisdysplasian vuoksi ja joille kehittyi diabetes pian siirron jälkeen. Usein näille poti-

laille on tehty vatsan alueen kuvauksia, mutta haimalöydökseen ei ole kiinnitetty huomiota. Halpa, muutaman aikuispotilaan diagnoosiin johtanut toimi on ollut uuden lausunnon pyytäminen vatsan alueen TT:stä tai MK:sta kysymyksenasettelulla ”puuttuuko haimasta runko- ja häntäosa?” ■

* * *

Kiitämme Riitta Karikoskea ja Merja Raadetta artikkelin kuvista.

JUSSI MERENMIES, dosentti, erikoislääkäri
Helsingin yliopisto
ja HYKS, lastenkliniikka

MARJA ALA-HOUHALA, dosentti, erikoislääkäri
TAYS, lastentautien klinikka

TIINAMAIIJA TUOMI, dosentti, erikoislääkäri,
osastonylilääkäri
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Jussi Merenmies: Luentopalkkio (Roche, Astellas) koulutus/kongressikuluja yritysten tuella (Astellas, Novartis, Roche).

Marja Ala-Houhala: Ei sidonnaisuuksia

Tiinamaija Tuomi: Luentopalkkio (Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, GSK, Astra Zeneca)

Summary

Cystic kidney disease and diabetes – an underdiagnosed monogenic developmental disorder

Heterozygous mutations in the TCF2 gene encoding the transcription factor HNF-1 β cause a dominantly inherited developmental disorder that may be associated with various dysplastic and cystic lesions of the kidneys and renal insufficiency, disorder of pancreatic development and insulin-deficient MODY diabetes, aberrant hepatic enzyme levels, gout and genital anomalies. Symptoms and findings vary in their degree of severity. When an isolated abnormality is detected, recognition of the syndrome is essential in order to diagnose the other organ manifestations. Since the mid-2000's, 10 to 20 patients have been diagnosed in Finland.

KIRJALLISUUTTA

- Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, ym. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1123–31.
- Barbacci E, Reber M, Ott MO, Breillat C, Huetz F, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification. *Development* 1999;126:4795–805.
- Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, ym. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1β mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510–17.
- Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, ym. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005; 54:3126–32.
- Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, ym. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003;63:1645–51.
- Bingham, C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2703–08.
- Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, ym. The oncut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 2002;129:1819–28.
- Coffinier C, Gresh L, Fiette L, ym. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development* 2002;129:1829–38.
- Coffinier C, Thépot D, Babinet C, Yaniv M, Barra J. Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999;126:4785–94.
- Decramer S, Parant O, Beaufile S, ym. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hypercystogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:923–33.
- Edghill EL, Oram RA, Owens M, ym.

Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions—a common cause of renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:627–35.

- Fischer E, Pontoglio M. HNF1 beta and defective nephrogenesis: a role for interacting partners? *Kidney int* 2008;74:145–47.
- Gresh L, Fischer E, Reimann A, ym. A transcriptional network in polycystic kidney disease *EMBO J* 2004;23:1657–68.
- Haldorsen IS, Vesterhus M, Ræder H, ym. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008; 25:782–87.
- Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, ym. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1079–90.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, ym. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384–85.
- Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:312–25.
- Kitanaka S, Miki Y, Hayashi Y, Igarashi T. Promoter-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 beta and HNF-1 alpha transcriptional activity by an HNF-1 beta missense mutant associated with type 5 maturity-onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1369–78.
- Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, ym. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2175–80.
- Lennerz JK, Spence DC, Iskandar SS, Dehner LP, Liapis H. "Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective", *Arch Path Lab Med* 2010;134:583–605.
- Maestro MA, Cardalda C, Boj SF, Luco RF, Servitja JM, Ferrer J. Distinct roles of HNF1beta, HNF1alpha, and HNF4alpha in regulating pancreas development, beta-cell function and growth. *Endoc Dev* 2007;12:33–45.
- Moreno-De-Luca D; SGENE Consor-

tium, Mülle JG, ym. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2010;87:618–30.

- Nagamani SC, Erez A, Shen J, ym. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet* 2010;18:278–84.
- Pongratz RL, Kibbey RG, Kirkpatrick CL, ym. Mitochondrial dysfunction contributes to impaired insulin secretion in INS-1 cells with dominant-negative mutations of HNF-1alpha and in HNF-1alpha-deficient islets. *J Biol Chem* 2009; 284:16808–21.
- Raile K, Klopocki E, Holder M, ym. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2658–64.
- Sainio K. Munuainen ja virtsatiet. Kirjassa: Sariola H, Frilander M, Heino T, Jernvall J, Partanen J, Sainio K, Salminen M, Thesleff I, toim. *Kehitysbioologia Helsinki: Duodecim* 2003, s. 276–84.
- Scott JE, Renwick M. Urological anomalies in the Northern Region Fetal Abnormality Survey. *Arch Dis Child* 1993;68:22–6.
- Uhlenhaut NH, Treier M. Transcriptional regulators in kidney disease: gatekeepers of renal homeostasis. *Trends Genet* 2008; 24:361–71.
- Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, ym. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:497–503.
- Weber S, Moriniere V, Knuppel T, ym. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2864–70.
- Woolf, AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:998–1007.
- Zuber J, Bellanne-Chantelot C, Carette CD, ym. TCF2-related diabetes triggered by renal transplantation. *Nature Rev Nephrol* 2009;5:480–4.