

# *HNF1B* defitsiidi sündroom – haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Ana Botchorishvili<sup>1</sup>, Karin Kull<sup>1</sup>

*HNF1B* (*hepatocyte nuclear factor 1 beta*) defitsiidi sündroom on harva esinev geneetiline haigus, mida põhjustab *HNF1B* geeni haigusseoseline muutus või kogu geeni deletsioon. *HNF1B* kodeerib valku, mis osaleb maksa, neerude, kõhunäärme, peaaju ning urogenitaalsüsteemi normaalses funktsioneerimises. Haiguse täpne levimus ning loomulik kulg on praegu veel jäänud ebaselgeks. Sündroomi väljenduseks on noorte küpsuseas algav diabeet (*maturity-onset diabetes of the young, MODY*), kõhunäärme dorsaalne agenees (kõhunäärme keha ja sabaosa kaasasündinud puudumine), kolangio-tsüüdid tsiliopaatia, urogenitaalsüsteemi ning neuropsühhiaatrilised häired. Elundite haaratuse raskusaste varieerub. Artiklis on esitatud 33aastase patsiendi haigusjuhu kirjeldus ning kirjanduse ülevaade.

Eesti Arst 2024;  
103(9):443–448

Saabunud toimetusse:  
05.02.2024  
Avaldamiseks vastu võetud:  
15.04.2024  
Avaldatud internetis:  
23.09.2024

<sup>1</sup> TÜ Kliinikum sisekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Ana Botchorishvili  
ana.botchorishvili@  
kliinikum.ee

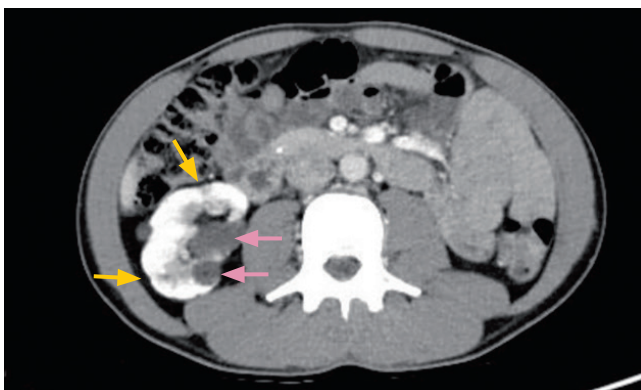
Võtmesõnad:  
*HNF1b* defitsiidi sündroom,  
kõhunäärme dorsaalne  
agenees, MODY5

## HAIGUSJUHT

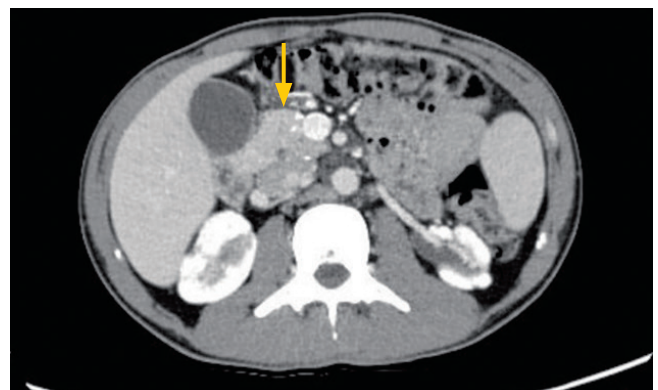
33aastasel meespatsiendil diagnoositi diabeet juhuslikult 2018. aastal, kui ta oli 28 aastat vana ja kaitseväge meditsiinikomisjoni määratud vereanalüüsides ilmnis glükohemoglobiini väärtuse suurenemine: 6,7%. Esialgu jäi kahtlus I tüüpi diabeedi suhtes, kuna vere C-peptiidi tase oli madal, aga samas olid kõik klassikalised I tüüpi diabeedi antikehad negatiivsed. Samal aastal avastati patsiendil kerged maksafunktsiooni näitavad muutused vereanalüüsides, domineeris kolestaasinäitajate tõus (vt joonis 1), maksa sünteesifunktsioon oli normis. Esialgu alustati ravi empaglifloosiniga.

2019. aastal määras sisehaiguste arst kõhu ning vaagna kompuutertomograafilise (KT) uuringu eelkõige kõhunäärme struktuuri hindamiseks. Uuringul visualiseerus vaid kõhunäärme peaosa ning vähesel määral ka kehaosa, kõhunäärme koes esinesid katsifikaadid. Lisaks kirjeldati neerude sagaralisust (hiljem ülevaatamisel jäi arvamus, et pigem võiks olla tegu kroonilisele kahjustusele viitavate sissetõmmetega neerude korteksis) ning neerude kortikaalseid kui ka parapelvikaalseid tsüste (vt pilt 1–2). Patsient jäi sisearsti jälgimisele.

2022. aasta lõpus hospitaliseeriti patsient diabeedi dekompensatsiooni tõttu, diabeedi



**Pilt 1.** Kõhukoopa kompuutertomograafiline uuring. Paremas neerus parapelvikaalsed ja kortikaalsed tsüstid (roosad nooled) ning sisetõmbed korteksis (kollased nooled).



**Pilt 2.** Kõhukoopa kompuutertomograafiline uuring. Visualiseerub kõhunäärme peaosa kaltsifikaatidega (kollane nool). Kõhunäärme keha- ja sabaosa ei visualiseeru.

raviks määrati insuliin skeemi järgi: pikatoimeline insuliin baasraviks ning lühitoimeline insuliin söögikordade järel. Vereanalüüsid püsis kolestaasile viitavate näitajate tõus (vt joonis 1). Diabeedi genes jäi endiselt ebaselgeks, ning võttes arvesse ka maksanäitajate püsivat muutust, tehti märtsis 2023 kõhukoopa magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring. Leid oli sarnane KT-uuringu leiuga: kõhunäärme keha ning sabaosa puudusid, peaosas esinesid kaltsifikaadid (radioloogi hinnangul oli see kõhunäärme dorsaalsele ageneesile viitav leid). Maksa struktuur ning sapiteed olid normipärased. Patsient suunati geneetiku vastuvõtule ning gastroenteroloogia osakonda maksa ja kõhunäärme seisundi täpsustamiseks.

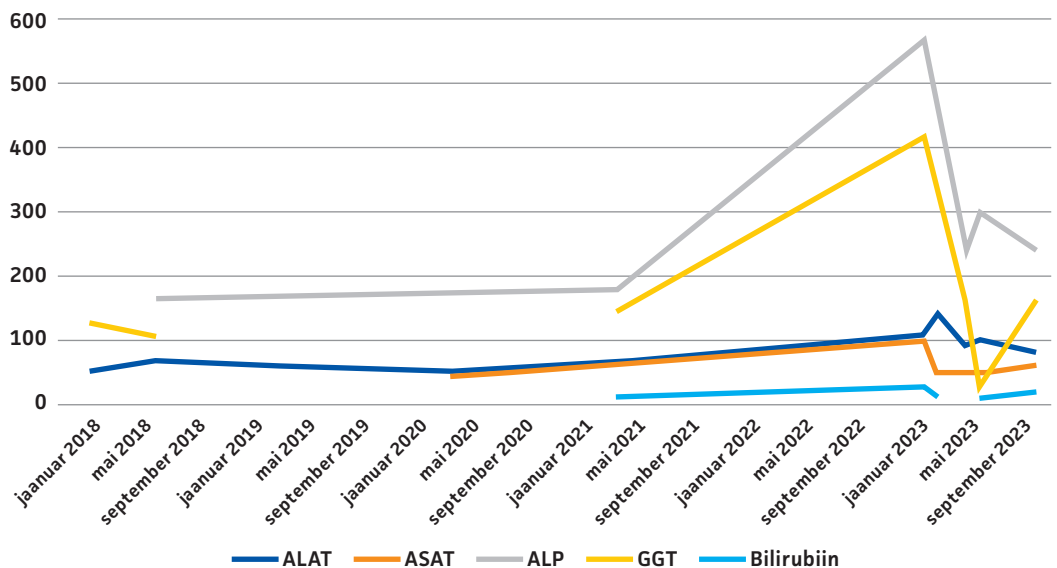
Gastroenteroloogia osakonda saabudes ei olnud patsiendil tervisekaebusi. Patsient oli aktiivse eluviisiga, elas koos elukaaslase ning kahe lapsega, kes olid terved. Kroonilistest haigustest oli patsiendil teada vaid diabeet, kahjulikest harjumustest suitsetamine (suitsetanud kokku 10 pakkaastat) ning alkoholi liigtarvitamine (sellest oli ta loobunud). Anamneesi täpsustamisel selgus, et patsiendi suguvõsas esines II tüüpi diabeet, teisi haigusi ei olnud teada.

Gastroenteroloogia osakonnas võetud vereanalüüside järgi olid maksa sünteisifunktsioon ja neerufunktsioon normis, uriinianalüüs haigusliku leiuta. Elastaasi

sisaldus roojas oli väga madal – alla 37 mikrog/g, mis viitas pankrease eksokriinsele puudulikkusele.

Maksa seisundi täpsustamise eesmärgil tehti maksabiopsia. Kuna kõhunäärme dorsaalne agenees on haruldane haigus, kahtlustati ennekõike kroonilist pankreatiiti ning selle foonil tekkinud kõhunäärme keha- ja sabaosa atroofiat. Kõhu endosonograafilisel uuringul leidis kinnitust kõhunäärme keha- ning sabaosa puudumine, kõhunäärmejuha visualiseerus vaid lühikesel alal peaosas (vt pilt 3). Kõhunäärme peaosas esinesid kroonilise pankreatiidi tunnused. Leid sobis eelkõige kõhunäärme dorsaalsele ageneesile. Patsiendil võeti kõhunäärme koest bioptaat (II tüüpi autoimmuunse pankreatiidi kahtluse tõttu), kus esinesid mittespetsiifilised muutused – krooniline põletik ning vähene fibroos.

Kuna uuringutel ilmnis kõhunäärme dorsaalne agenees ning pankrease nii endo- kui ka eksokriinne puudulikkus ning arvestades asjaolu, et patsiendil esines ka ebaselge põhjusega kolestaas ning neerutsüstid, tekkis kahtlus *HNF1B* defitsiidi sündroomi esinemise suhtes. Geneetiku võetud submikroskoopilisel kromosoomianalüüsil leiti patsiendil meessoole iseloomulikus genoomiprofiilis 17. kromosoomi pika öla 17q12 regioonis ligikaudu 1,4 Mb pikkune interstitsiaalne deletsioon, mis sisaldas



ALAT –alaniini aminotransferaas, ASAT – aspartaadi aminotransferaas, ALP – aluseline fosfataas, GGT – gammaglamüüli transferaas

**Joonis 1.** Maksafunktsiooni näitajate dünaamika vereanalüüsidest aastate vältel. Domineerib kolestaasimarkerite (ALP, GGT) tõus, mis on unduleeriva kuluga. Bilirubiini tase on madal.

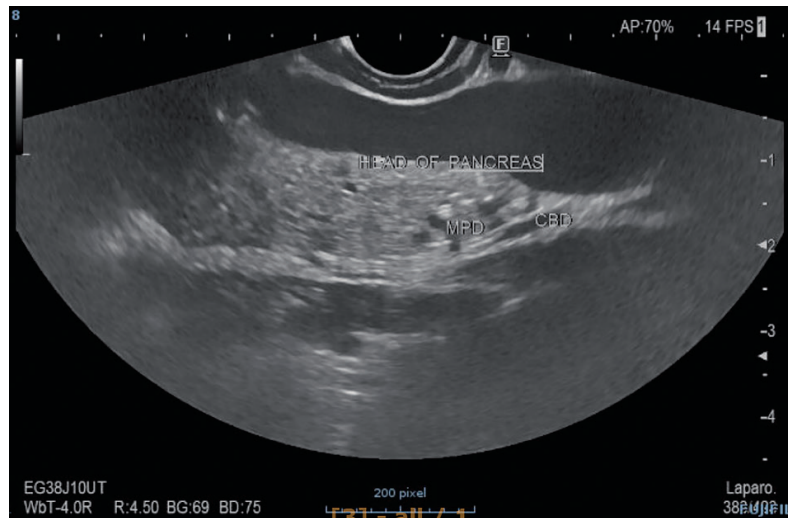
*HNF1B* geeni – seega on patsient geenideletiooni suhtes heterosügoot. See info edastati ka maksabioptaadi histoloogilise uuringu teinud patoloogile: bioptaadis oli tegemist tagasihoidlikult väljendunud duktopeeniaga koos vähese periportaalse fibroosiga (I aste) ning patoloogi hinnangul olid leitud maksa morfoloogilised muutused sobilikud *HNF1B* defitsiidi sündroomi korral kirjeldatud histoloogilisele leiule maksakoos.

Radioloogilise, laboratoorse ning geneetilise leiu alusel diagnoositi *HNF1B* defitsiidi sündroom kõhunäärme dorsaalse ageneesi (sellest tingitud kõhunäärme endo- ja eksokriinse puudulikkusega), kolestaasiga maksakahjustuse ning neerutsüstidega. Jätkati insuliinravi, lisaks määrati ursodeoksükoolhape ning kõhunäärme ensüümide asendusravi. Patsient lubati rahuldavas üldseisundis kodusele ravile, ta jäi gastroenteroloogi ning endokrinoloogi jälgimisele, kontrollvisiidid on vajalikud vähemalt üks kord aastas.

## KIRJANDUSE ÜLEVADE

Kõhunäärme dorsaalne agenees on embrüogeneesi häire, mida iseloomustab kõhunäärme sabaosa puudumine ning kas koos sellega või ilma selleta ka kõhunäärme kehaosa puudumine (vastavalt täielik ning mittetäielik dorsaalne agenees) (1). Tegemist on harva esineva geneetilise haigusega, praeguse seisuga on avaldatud ligikaudu 100 haigusjuhu kirjeldus, esimest korda kirjeldati haigust 1911. aastal lahanguleiuna (2).

Patsiendid on tavaliselt asümptomaatilised, ent häire võib tüsistuda ägeda pankreatiidi episoodide (selle võimalikud tekkemehhanismid on Oddi sulgurlihase düsfunktsioon, kõhunäärmepea kompensatoorne hüpertroofia, kõhunäärmejuhasisese rõhu tõus) ning diabeedina (2). Sel puhul on kirjeldatud ka kroonilist pankreatiiti ning pankrease eksokriinset puudulikkust, kuid selle patogenees on ebaselge, kuna andmeid on vähe (3). Pankrease dorsaalse ageneesi korral on leitud ka teiste elundite väärarenguid, näiteks polütsüstiline neeruhaigus, Kartageneri sündroom, mitme põrna sündroom, kaasasündinud ühissapijuha tsüstid ja sapiteede atreesia (2). Tegemist on eeskätt radioloogilisel uuringutel (kompuutertomograafia, magnetresonantstomograafia, endosonograafia) ilmnevate häiretega, oluline on eristada sündroomi kroonilise pankreatiidi foonil tekkinud kõhunäärme



**Pilt 3.** Endosonograafiline leid. Visualiseerub kõhunäärme peaosa, selle keskel lühikesel alal kõhunäärmejuha (pildil MPD) – kõhunäärme dorsaalsele ageneesile viitav leid. Nähtav ka ühissapijuha (pildil CBD).

atroofiast. Vajaduse korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi (2).

Häire patogenees pole täielikult selge, on tuvastatud mõned geenimuutused, sealhulgas geenide *HNF1B*, *HNF1A*, *PTF1A* (*pancreatic transcription factor 1 alpha*), *PDX1* (*insulin promoter factor 1*) ning *GATA6* (*GATA-binding factor 6*) muutused (2, 4–8). Andmed põhinevad peamiselt loomkatsetel ning inimese pluripotentsete tüvirakkude mudelitel läbiviidud uuringute tulemustel (9). Geenimuutused on haruldased, aga praeguste andmete põhjal on *HNF1B* geeni muutus kõige sagedasem kõhunäärme dorsaalse ageneesiga seotud geenimuutus (4, 5, 8).

*HNF1B* geen kodeerib *HNF1B* transkriptsioonifaktorit ning geeni varajast ekspressiooni on täheldatud loote neerudes, maksas, kõhunäärmes, sapiteedes, kuse- ja suguelundites, kopsudes, harknäärmes ja soolestikus, kus ta mängib olulist rolli elundite normaalses arengus ning talitluses (10). Geeni muutus on autosoom-dominantse pärandumisviisiga (aga kuni 50% muutustest on kujunenud *de novo*), puudub selge seos erineva *HNF1B* geeni muutuse (genotüübi) ning kliiniliste avaldumisvormide (fenotüübi) vahel ning haiguse peamiseks mehhanismiks on haplopuudulikkus (ingl *haploinsufficiency*) – olukord, kus normaalse fenotüübi tagamiseks ei piisa geeni ühest normaalsest koopias, vaid selleks on vaja kaht muutusevaba (ingl *wild-type*) geeni

koopiat (11). Kõige sagedamini tuvastatud muutus (ligikaudu 50%-l patsientidest) on kogu geeni deletsioon, mis esineb 17q12 kromosomaalse mikrodeletsiooni kontekstis ja hõlmab ka mitut muud geeni (siinses haigusjuhus kirjeldatud patsiendil on tuvastatud sama mikrodeletsioon) (12). 17q12 kromosomaalse mikrodeletsiooni levimus üldrahvastikus on 0,002% (1 : 50 000) kuni 0,007% (1 : 14 000) (13).

*HNF1B* geeni esimest patogeenset varianti kirjeldati 1997. aastal noore isiku küpsuseas algava diabeedi (MODY) anamneesiga Jaapani perekonnas. MODY on autoosoom-dominantse pärandumisviisiga ning monogeense etioloogiaga diabeedivorm, mida iseloomustab kõhunäärme  $\beta$ -rakkude düsfunktsioon (*HNF1B* geeni muutuse tõttu tekkinud dorsaalse ageneesi foonil esineb ka  $\beta$ -rakkude vähenemine), ketoatsidoosi ei esine ning puuduvad kõhunäärmevastased autoantikehad. Praeguseks on kirjeldatud kuut MODY alavormi ning MODY5 aluseks on *HNF1B* geeni muutus (kuni 5% MODY juhtudest). Kuna MODY5-ga patsientidel ilmnesid sageli neerutsüstid ja neerufunktsiooni halvenemine, mis eelnevad kõhunäärme düsfunktsiooni väljakujunemisele, nimetati haigus 2001. aastal neerutsüstide ja diabeedi sündroomiks (11).

Tänapäeval on teada, et *HNF1B* geeni muutusest tingitud elundikahjustus ei piirdu ainult kõhunäärme ja neerudega – kirjeldatud on ka maksa ning urogenitaalt-rakti fenotüübid. *HNF1B*-ga seotud haigust on hakatud nimetama varieeruva multisüsteemse fenotüübiga sündroomiks, mis võib olla tingitud *HNF1B* transkriptsioonifaktori funktsionaalsest mitmekesisusest, kuna see geen reguleerib üksi või koos teiste geenidega paljude elundite arengut (10–11, 13). Laste ja täiskasvanute populatsioon on erinevalt mõjutatud ning lapsi on põhjalikumalt uuritud, mis võib olla seletatav laste puhul haiguse raskema fenotüübi esinemisega. Viimastel aastatel on sagedamini uuritud ka täiskasvanutel esinevaid *HNF1B* ilminguid ning alates 1997. aastast praeguseni on kirjanduses andmeid ligikaudu 290 *HNF1B* geeni muutusega täiskasvanud patsiendi kohta (11, 15).

*HNF1B* defitsiidi sündroomi kõige sagedasem ilming on neerufenotüüp (kuni 63% haigetest), mida iseloomustab neerutsüstide (kortikaalsed, parapelvikaalsed, tavaliselt alla 5 tsüsti olemasolu), harva ka krooni-

lise neerupuudulikkuse väljakujunemine, muutuste põhjuseks on nefrogeneesi häire (11–12). Kirjeldatud on ka teisi neerukahjustuse ilminguid: hüdronefroosi, nefrokaltsinoosi, neerukive, neeru hüpoplaasiat/ageneesi. Neerupuudulikkuse teke täiskasvanutel on aeglane, aga üsna sage – *HNF1B* geeni muutuse diagnoosimisel on 90%-l patsientidest krooniline neerupuudulikkus, 44%-l nendest on kerge kuni oluline neerufunktsiooni halvenemine (hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) väärtused 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning 21%-l lõppstaadiumi neerupuudulikkus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (14). Arteriaalne hüpertensioon, proteiinuuria, diabeetiline retinopaatia ning neuropaatia mõjutavad/soodustavad neerupuudulikkuse süvenemist. Võimalik, et *HNF1B* nefropaatia on aladiagnostitud ebaselge põhjusega kroonilise neerupuudulikkusega haigete puhul (11).

Nagu eelnevalt mainitud, võib *HNF1B* geeni muutus põhjustada kõhunäärme embrüogeneesi häiret ning sellest tulenevalt nii kõhunäärme dorsaalset ageneesi kui ka MODY-t – need on kõige sagedasemad neeruvälised ilmingud (7–8, 10). 2017. aastal avaldatud retrospektiivses uuringus (Dubois-Laforgue kaasautoritega) 201 täiskasvanud *HNF1B* geeni muutusega haigega leiti kuni 80%-l diabeeti ning kuni 20%-l haigetest kõhunäärme dorsaalset ageneesi. Samas tuleb arvestada, et uuritavatest ainult 42% uuriti kõhunäärme struktuursete muutuste suhtes. Seega on dorsaalse ageneesi levimus eelmainitud kohordis ebaselge, võimalik, et see oli tegelikkuses suurem (14). Enamus (~ 70%) diabeediga haigetest vajab insuliinravi insuliini sekretsiooni vähenemise ning mõningase hepaatilise insuliiniresistentsuse tõttu (11, 15). *HNF1B* geeni muutuse korral on kirjeldatud ka kroonilist pankreatiiti ning kõhunäärme eksokriinset puudulikkust, mille taga on tõenäoliselt kõhunäärme raske arenguhäire, mille esinemissagedus on kuni 14% (11, 14). Ravi on sümptomaatiline: kõhunäärme ensüümide asendus, vajaduse korral endoskoopiline sekkumine, jälgimine kõhunäärmevähi tekke suhtes.

*HNF1B* defitsiidi sündroomi maksahai-guse fenotüübi kohta kirjanduses on vähe andmeid, olgugi et *HNF1B* geeni muutusega haigetel esinevad sageli muutused maksafunktsiooni iseloomustavates analüüsides (eelmainitud kohordis ligikaudu 50%-l haigetest). Praeguse info põhjal ei saa kindlalt

väita, et need muutused on seotud ainult *HNF1B* geeni muutusega, seega jääb nende täpne esinemissagedus ebaselgeks (11, 12). On teada et *HNF1B* homosügootne maksaspetsiifiline deletsioon hiirtel põhjustab duktopeeniat ja sapiteede düsplaasiat, inimestel võib *HNF1B* heterosügootne muutus põhjustada kolangiotsüüdi tsilioopaatiat (tuvastatud maksabiopaatide elektronmikroskoopia), sellest tulenevalt tekib patsientidel sapierituse häire ning kolestaasist põhjustatud maksakahjustus (11, 16–17). Fenotüüp on üsna varieeruv, ulatudes neonataalsest kolestaasist (mille genesiks võib olla nii kerge duktopeenia kui ka sapiteede atreesia) ning täiskasvanueas sümptomaatilise kolestaasiga makshaigusest kuni haiguse asümptomaatilise kuluni (10–11, 17).

2021. aastal on avaldatud ka üks haigusjuht *HNF1B* defitsiidi sündroomiga haigest, kes vajab maksasiirdamist. Tegu oli 15aastase meespatsiendiga, kellel ühe kuu vanuses diagnoositi neonataalne kolestaas. Esialgu kahtlustati Alagille'i sündroomi, aga hiljem leidis kinnitust *HNF1B* defitsiidi sündroomi raske kolestaasiga makshaiguse ning neerutsüstidega (haigusjuhus on kirjeldatud ka kõhunäärme dorsaalsele ageneesile viitav leid – kõhunäärme oli atroofiline). Väljakujunenud maksatsirroosi ning selle raske dekompensatsiooni (ikterus, hüübimishäire, hepaatiline entsefalopaatia) tõttu tehti maksasiirdamine. Teadolevalt on see esimene maksasiirdamise juhtum *HNF1B* defitsiidi sündroomi tagajärjena tekkinud dekompenseeritud maksatsirroosi korral (18).

Täiskasvanud haigetel esineb haiguse kergem vorm, tavaliselt on tegemist kolestaasinäitajate asümptomaatilise tagasihoidliku tõusuga, mille puhul ei pruugi olla maksakoe histoloogilises uuringus muutuseid (11, 17). Haiguse loomuliku kulu ning prognoosi kohta andmed puuduvad.

Genitaaltrakti anomaaliaid on leitud ligikaudu 40%-l *HNF1B* geeni muutusega naispatsientidest, tegemist võib olla üsna väljendunud muutustega: vaginaalne aplaasia, kahesarveline emakas. *HNF1B* geeni muutus on ka kõige sagedasem muutus Mayeri-Rokitansky-Küsteri-Hauseri sündroomi puhul (sündroomi iseloomustab vaginaalne hüpoplaasia, emaka hüpoplaasia/agenees) (11, 19). Meespatsientide puhul kirjeldatakse krüptorhismi, hüpospaadiat ning eesnäärme hüpoplaasiat (11).

Kerget kognitiivse funktsioonihäiret, krambihoogusid, skisofreeniat ning peaaju struktuurseid anomaaliaid on ka kirjeldatud, aga ainult 17q12 mikrodeletsiooni korral, mis võib viidata seekord seosele genotüübi ja fenotüübi vahel (11).

On oluline märkida, et *HNF1B* ekspressiooni alareguleerimist ja üksiku nukleotiidi polümorfisme *HNF1B*-s on nüüd seostatud mitme kasvajaga arenemisega, eesnäärme-, munasarja-, kõhunäärme- ja maksarakkvähi ning neerukasvajatega (20, 21). Kõhunäärme kasvajate (intraduktaalne adenokartsinoom) puhul on leitud, et vähirakkudes on *HNF1B* ekspressioon alla surutud, mis võib viidata sellele, et geenil on kaitsev toime. On dokumenteeritud maksarakulise kartsinoomi teke *HNF1B* defitsiidi sündroomiga lastel, aga andmeid on üsna vähe ning onkogeneetiline mehhanism jääb praegu ebaselgeks. *HNF1B* ekspressiooni on leitud ka mõnedes neerukasvajates, aga pole leitud seost *HNF1B* defitsiidi sündroomiga (11). Eelnevat arvestades jääb *HNF1B* defitsiidi sündroomi kontekstis esinevate erinevate geenimuutuste kliiniline tähtsus pahaloomuliste kasvajate patogeneesis ebaselgeks.

## KOKKUVÕTE

*HNF1B* defitsiidi sündroom on harva esinev geneetiline haigus, mille taga on *HNF1B* geeni haigusseoseline muutus või kogu geeni deletsioon. Tegemist on mutisüsteemse ning varieeruva kliinilise fenotüübiga sündroomiga, mis võib põhjustada neerude struktuurseid anomaaliaid, kroonilist neerupuudulikkust, MODY5-t, kõhunäärme dorsaalset ageneesi, kroonilist pankreatiiti ning kõhunäärme eksokriinset puudulikkust, kolestaasiga maksakahjustust, urogenitaalsüsteemi anomaaliaid ja neuropsühhiaatrilisi häireid. Sündroomi peaks kahtlustama eeskätt neerutsüstide või kroonilise neerupuudulikkuse ning MODY-ga patsientidel (kuna neerude ning kõhunäärme haaratus on kõige sagedasemad ilmingud), eriti kui haigetel kaasuvana on maksanäitajate muutused, urogenitaalsüsteemi anomaaliad või neuroloogilised ilmingud.

Sündroom nõuab multidistsiplinaarset lähenemist ning on ilmselt aladiagnostisitud, selle esinemissagedus ja loomulik kulg täiskasvanutel jääb hetkel ebaselgeks, puuduvad ka soovitusel ravi ning jälgimise suhtes. *HNF1B* geenil on leitud ka mõningane

seos pahaloomuliste haigustega, mis võib osutada oluliseks *HNF1B* defitsiidi sündroomi kontekstis. Eelnevat arvestades on vaja jätkata multidistsiplinaarsete uurimisharude ühiseid jõupingutusi, et selgitada selle keerulise sündroomi patofüsioloogilisi ja molekulaarseid mehhanisme eesmärgiga tuvastada kliiniliselt olulised tagajärjed, mis võivad tulevikus mõjutada nende patsientide jälgimise ja ravimise taktikat.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autorid kinnitavad, et neil ei esine seoses artikli avaldamisega huvide konflikti.

## SUMMARY

### HNF1B deficiency syndrome: a case report

Ana Botchorishvili<sup>1</sup>, Karin Kull<sup>1</sup>

*HNF1B* (Hepatocyte nuclear factor 1 beta) deficiency syndrome is a rare genetic disease caused by a pathogenic variant or deletion of the *HNF1B* gene. *HNF1B* encodes a protein that plays a role in the normal development and functioning of liver, kidneys, pancreas, brain, and the urogenital system. At first disease was named renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), but in recent years other organs have been shown to be affected by the pathogenic variant of the gene, which has led to a definition of multisystem disease with variable clinical phenotype: syndrome is characterized by presence of MODY5, dorsal agenesis of the pancreas, cholangiociliopathy, urogenital system and neuropsychiatric disorders with varying degree of organ involvement. Syndrome should be suspected in case of patient with renal cysts or renal failure as well as MODY, hypothesis is supported by patients having liver, urogenital or cognitive changes. Syndrome awareness is low and multifacetedness of the disorder requires a multidisciplinary approach, which makes diagnosis difficult and might lead to patients being undiagnosed. In this article we present a case report of a 33-year-old male patient as well as review of the existing literature. Patient was diagnosed with *HNF1B* deficiency syndrome (in the context of 17q12 microdeletion), with MODY, pancreatic dorsal agenesis (chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency),

mild cholestatic liver disease (with mild ductopenia and stage 1 fibrosis on liver biopsy) and renal cysts (no renal failure at the time of the diagnosis). The prevalence and natural history of the disease remains largely elusive and new data is essential, as it might help establish recommendations about treatment and surveillance of these patients in the future.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Dinkhauser P, Paesold J, Hubner D, et al. Agenesis of the dorsal pancreas: a very rare entity causing diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2019;170:168–70.
- Mei W, Cao F, Li F. Two cases of agenesis of the dorsal pancreas and a review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2020;20:94.
- Rittenhouse DW, Kennedy EP, Mascaro AA, et al. The novel triad of dorsal agenesis of the pancreas with concurrent pancreatic ductal adenocarcinoma and nonalcoholic chronic calcific pancreatitis: a case series and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1643–9.
- Haumaitre C, Barbacci E, Jenny M, et al. Lack of TCF2/vHNF1 in mice leads to pancreas agenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1490–5.
- Ugonabo O, Mohamed T, Kheetan M, Sherif A. Failure to thrive in a middle-aged female: a case of congenital incomplete pancreas from a rare genetic defect. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2023;11:23247096231165742.
- Xuan S, Sussel L. GATA4 and GATA6 regulate pancreatic endoderm identity through inhibition of hedgehog signaling. *Development* 2016;143:780–6.
- Quilichini E, Fabre M, Nord C, et al. Insights into the etiology and pathophysiology of MODY5/HNF1B pancreatic phenotype with a mouse model of the human disease. *J Pathol* 2021;254:31–45.
- De Vas MG, Kopp JL, Heliot C, et al. Hnf1b controls pancreas morphogenesis and the generation of Ngn3+ endocrine progenitors. *Development* 2015;142:871–82.
- El-Khairi R, Olszanowski E, Muraro D, et al. Modeling HNF1B-associated monogenic diabetes using human iPSCs reveals an early stage impairment of the pancreatic developmental program. *Stem Cell Reports* 2021;16:2289–304.
- El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1β in disease and development. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 (Suppl. 1):23–32.
- Gambella A, Kalantari S, Cadamuro M, et al. The landscape of HNF1B deficiency: a syndrome not yet fully explored. *Cells* 2023;12:307.
- Bockenbauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016;31:707–14.
- Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, et al. 17q12 Recurrent deletion syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 2016; Updated 2020 Oct 15].
- Dubois-Laforge D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, associated clinical spectrum, long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Care* 2017;40:1436–43.
- Amaral S, Palha A, Bogalho P, et al. Maturity-onset diabetes of the young secondary to HNF1B variants (HNF1B-MODY): a series of 10 patients from a single diabetes center. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:21.
- Roelandt P, Antoniou A, Libbrecht L, et al. HNF1B deficiency causes ciliary defects in human cholangiocytes. *Hepatology* 2012;56:1178–81.
- Kotalova R, Dusatkova P, Cinek O, et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: a case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:2550–7.
- Weckwerth JA, Dahl AR, Pittock ST, et al. Liver transplantation and development of diabetes in an adolescent male with HNF1B disease. *JPGN Rep* 2021;2:e085.
- Thomson E, Tran M, Robevska G, et al. Functional genomics analysis identifies loss of HNF1B function as a cause of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Mol Genet* 2023;32:1032–47.
- Bártů M, Dundr P, Němejcová K, et al. The role of HNF1B in tumorigenesis of solid tumours: a review of current knowledge. *Folia Biol* 2018;64:71–83.
- Chandra S, Srinivasan S, Batra J. Hepatocyte nuclear factor 1 beta: A perspective in cancer. *Cancer Med* 2021;10:1791–804.

<sup>1</sup> Tartu University Hospital, Internal Medicine Clinic, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Ana Botchorishvili  
ana.botchorishvili@  
kliinikum.ee

Keywords:  
HNF1b, pancreatic dorsal  
agenesis, MODY5