



## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

### **Aquaporin 2 mutasyonu saptanan konjenital nefrojenik diabetes insipiduslu bir olgu**

A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus with aquaporin 2 gene mutation

Bahriye Atmış<sup>1</sup>, Engin Melek<sup>1</sup>, Belma Haliloğlu<sup>2</sup>, Aysun Karabay Bayazıt<sup>1</sup>, Ali Anarat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(4):1065-1067*

Sayın Editör,

Konjenital nefrojenik diabetes insipidus arjinin vasopressin-antidiüretik hormon (AVP-ADH) etkisine renal tübüler yanıtızsızlık sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır<sup>1</sup>. Klinik olarak poliüri ve kompensatuar polidipsi, hipernatremi, dehidratasyon, ateş, kabızlık ile karakterizedir. Hastaların %90-95'inde neden AVP2 reseptörünün geninde görülen mutasyonlardır ve X'e bağlı resesif kalıttır. Hastaların %5-10'unda ise aquaporin 2 kanallarını kodlayan gende mutasyon saptanır ve otozomal dominant/resesif kalıtım görülür<sup>2</sup>. Bu olgu sunumunda konjenital nefrojenik diabetes insipidus (NDI) tanısı alan ve aquaporin 2 kanal mutasyonu saptanan bir hasta literatür eşliğinde tartışılmıştır.

3 ay 15 günlük kız hastada doğumdan sonraki 3. günde başlayan cilt kuruluğu, kabızlık ve hipernatremi ve ateş öyküsü olması nedeniyle 3 aylıkken dış merkezde Çocuk Endokrinoloji Bölümü tarafından yatırılarak izlenmiş ve hastada poliüri, polidipsi saptanmış. Prenatal öyküsünde özellik olmayan doğum ağırlığı normal olan hastanın bakılan idrar dansitesi <1000, serum osmolaritesi: 328 mOsm/kg, idrar osmolaritesi: <300mOsm/kg bulunmuş. Hastaya diabetes insipidus tanısı konularak intranasal desmopressin asetat başlanmış. Serebral magnetik rezonans görüntüleme (MRG) normal saptanmış ancak hipofiz MRG teknik nedenlerden dolayı çekilememiş. Abdomen ultrasonografi normal olarak raporlanmış. Hastada klinik olarak poliüri-polidipside kısmi azalma

gözlense de hipernatremileri devam etmesi üzerine desmopressin asetat dozu artırılmış. Hastanın 12 saat desmopressin almadan bakılan antidiüretik hormon (ADH) düzeyi: 357,9 pmol/L (97,4 pg/ml), eş zamanlı serum osmolaritesi: 348mOsm/kg bulunmuş. Yüksek doz desmopressin almasına rağmen hipernatremisi devam edince hasta nefrojenik diyabetes insipidus ön tanısıyla polikliniğimize sevk edilmişti. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sistemik muayeneleri doğal idi. İdrar dansitesi: 1001, kan sodyum: 161 mmol/L, kan kreatinin: 0,27 mg/dl idi. Hastada konjenital nefrojenik diabetes insipidus düşünüldü. Hastaya bol sıvı verilmesi ve az tuzlu diyet önerildi. İndometazin (1 mg/kg) ve amilorid (0.1 mg/kg)-hidroklortiyazid (1 mg/kg) tedavileri başlandı ve genetik analiz için onam alınarak kan örneği gönderildi. Poliklinik takiplerinde hastanın kilo alımı gözlemlendi, poliüri ve polidipside belirgin azalma mevcut idi. Son poliklinik kontrolünde bakılan kan sodyumu: 137 mmol/L, idrar dansitesi: 1005 idi. Hastanın genetik analiz sonucu aquaporin-2 geninde daha önce tanımlanmış p.A147T(c439G>A) homozigot mutasyonu saptandı.

Nefrojenik diabetes insipidus, hipotalamik fonksiyonun ve ADH salınımının normal olduğu, ADH'ya böbrek yanıtının olmaması veya az olması sonucu idrarı konsantre etme yeteneğinin azaldığı konjenital veya edinsel bir bozukluktur. X'e bağlı (%90-95) kalıtılan formunda V2 reseptör gen mutasyonu (AVPR2) görülür ve bu gende bugüne kadar 220'ye yakın mutasyon tanımlanmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahriye Atmış, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: bahriyeatmis@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 15.01.2018 Kabul tarihi/Accepted: 03.03.2018

Otozomal dominant/resesif (%5-10) kalıtılan formunda ise aquaporin-2 gen mutasyonu görülür<sup>2</sup>.

AVPR2 geni Xq28 kromozomunda bulunur, toplayıcı kanallardaki principal hücrelerin bazolateral membranında lokalize olan vazopressin 2 reseptörlerini kodlar<sup>3</sup>. Bu reseptör vazopressinin toplayıcı kanallardaki etkisine aracılık eder. Vazopressin AVPR2 reseptörüne bağlanır, siklik AMP etkisi ile protein kinazlar aktive olur ve aquaporin-2 (AQP2) fosforile olur bunun sonucu olarak hücre içindeki AQP2 hücrenin apikal membranına yerleşir. Tübüler lümeninden hücre içine AQP2 ile alınan su bazolateral membranda bulunan AQP3 ve AQP4 ile plazmaya geçer<sup>2,3</sup>. X'e bağlı resesif kalıtılan formu daha çok erkeklerde görülür ancak X-inaktivasyonu (lionizasyonu) nedeniyle değişik derecelerde poliüri ve polidipsi ile kızlarda da görülebilir. AQP2 geni ise 12q13 kromozomunda bulunur, bu gende bugüne kadar yaklaşık 51 mutasyon tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Bizim hastamızda da daha önce tanımlanan p.A147T(c439G>A) homozigot mutasyonu tespit edildi.

Edinsel NDI ise ilaçlar (lityum, difenilhidantoin, amfoterisin B), hipokalemi, hiperkalsemi ve renal medüller hasar yapan hastalıklar (obstrüksif üropati, kronik piyelonefrit, orak hücreli anemi), akut veya kronik böbrek hasarı sonucu görülmektedir<sup>2</sup>. Edinsel NDI'ya neden olan tüm formlar ya AVPR2'nin başlattığı hücre içi sinyal trafiğini etkiler veya AQP2'nin ekspresyonunu azaltır. Edinsel form konjenital NDI'dan daha fazla görülmektedir, çoğu alta yatan nedenin ortadan kaldırılması ile düzelenken az bir kısmı ise kalıcı olmaktadır.

Konjenital NDI'de idrar konsantrasyon yeteneğinin bozukluğu doğumdan itibaren başlar (1). Semptomlar hayatın ilk haftalarında gözlenir. Yenidoğan ve infantta görülen semptomlar dehidratasyon ataklarına bağlı tekrarlayan ateş, irritabilite, nöbetler, beslenme azlığı, beslenmeden kısa bir süre sonra olan kusma, kabızlık, yetersiz kilo alımıdır<sup>2</sup>. Anne sütüyle beslenen bebekler anne sütünün osmolar yükünün az olması nedeniyle daha az semptomatiktir. Doğum ağırlığının normal olması AVP bağımlı idrar konsantrasyon mekanizmaları doğum sonrasına kadar tam olarak gelişmemesi ve osmolar yükün plasenta tarafından temizlenmesi nedeniyle dir. Klinik olarak cilt kuruluğu, cilt turgorunda azalma, göz kürelerinde çöküklük, ön fontanelde çöküklük görülür<sup>2</sup>. Olgumuzda doğum ağırlığı normal olan hastanın öyküsünde benzer şekilde ateş, dehidratasyon atakları, kabızlık ve

hipernatremi mevcuttu. Büyük çocuklarda semptomlar poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, hiperaktivite, mental retardasyondur. Daha önceleri mental retardasyon, tekrarlayan beyin dehidratasyonu ve dehidratasyonun çoğu zaman hızlıca düzeltilmesi sonucu oluşan beyin ödemi nedeniyle görülebilen ciddi bir komplikasyon iken şimdilerde erken tanı ve iyi yönetimle nadir görülür hale gelmiştir<sup>2</sup>. Bu hastaların psikososyal gelişmeleri ise sürekli su içme ve sürekli tuvalete gitme ihtiyaçları nedeniyle etkilenir, bir kısmında hiperaktivite, dikkat dağınıklığı, huzursuzluk görülür. Persistan poliüri megasistit, hidroüreteronefroz ve trabeküle mesaneye neden olabilir. İlerleyen yaşlarda hipotonik mesane gelişmesi nedeniyle hastaların temiz aralıklı kataterizasyon yapmaları gerekebilir.

NDI şüphesi olan hastalarda tanı sıvı kısıtlama testi ve sonrasında hastaya verilen ADH ile idrar osmolaritesinin değişmemesi ile konulur<sup>2</sup>. Hastamıza süt çocuğu olması sebebiyle sıvı kısıtlama testi yapılmadan intranazal ADH verilerek ADH yanıtı olmadığı tespit edilmiştir. Birlikte uygun zamanda alınan kan ADH düzeyinin yüksek olması sonucu tanı konulmuştur. Poliüri polidipsi kliniği olan süt çocuklarında sıvı kısıtlama testi yapılamayacağı için son zamanlarda ADH düzeyi veya ADH gibi prekürsor protein olan copeptin bakılmasının santral ve nefrojenik DI ayırımında kolaylık sağlayacağı bildirilmiştir<sup>5</sup>. Konjenital NDI'larda tedavinin amacı poliüriyi azaltmak, yeterli sıvı alımını sağlamak, tekrarlayan hipernatremik dehidratasyon ataklarını önlemektir<sup>3</sup>. Tedavisinde yeterli sıvı alımını sağlamak, düşük tuzlu diyet, indometazin, hidroklortiyazid ile birlikte amilorid kullanımı önerilmektedir. Bazı vakalarda devamlı tüple beslenme büyümenin sağlanması için gereklidir<sup>2</sup>. Çocuklarda büyüme ve yeterli kalori alımı gerekli olduğu için düşük proteinli diyet önerilmez. Son zamanlarda tedavide statinler ve sildenafil kullanılan ve iyi sonuç alınan olgular bildirilmiştir<sup>3</sup>.

Sonuç olarak konjenital NDI nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır, hipernatremik dehidratasyon ile gelen infantlarda konjenital nefrojenik diabetes insipidus akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:2183-204.
2. Knoers VAMN, Levchenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus in children. In *Pediatric*

- Nephrology, 7<sup>th</sup> edition (Eds ED Avner, VE Harmon, P Niaudet):1307-27. Heidelberg, Springer-Verlag 2016;1307-27.
3. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev.* 2013;34:278-301.
  4. Bichet DG, El Tarazi A, Matar J, Lussier Y, Arthus MF, Lonergan M et al. Aquaporin-2: new mutations responsible for autosomal-recessive nephrogenic diabetes insipidus-update and epidemiology. *Clin Kidney J.* 2012;5:195-202.
  5. Vergier J, Fromonot J, Alvares De Azevedo Macedo A, Godefroy A, Marquant E, Guieu R et al. Rapid differential diagnosis of diabetes insipidus in a 7-month-old infant: The copeptin approach. *Arch Pediatr.* 2018;25:45-7.