



MOCZÓWKA PROSTA NERKOWA

Lidia Hyla-Klekot

Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii

PTNFD Zabrze 2017



**WODA BYWA OKREŚLANA MIANEM ŹRÓDŁA
ŻYCIA.**

**WBREW POZOROM, W TYM POETYCKIM
STWIERDZENIU NIE MA GRAMA PRZESADY...**

- Woda (H_2O), substancja chemiczna bez smaku , zapachu i barwy – jest najpowszechniej występującym na naszej planecie związkiem chemicznym.
- Nasz organizm składa się w 2/3 z wody.
- Nasz organizm do prawidłowego funkcjonowania potrzebuje codziennego dostarczania wody, którą potem zużywa w procesach metabolicznych, oraz wydalą przez skórę, przewód pokarmowy i nerki.
- Bez pożywienia możemy przeżyć nawet miesiąc, a brak wody zabija już po kilku dniach.

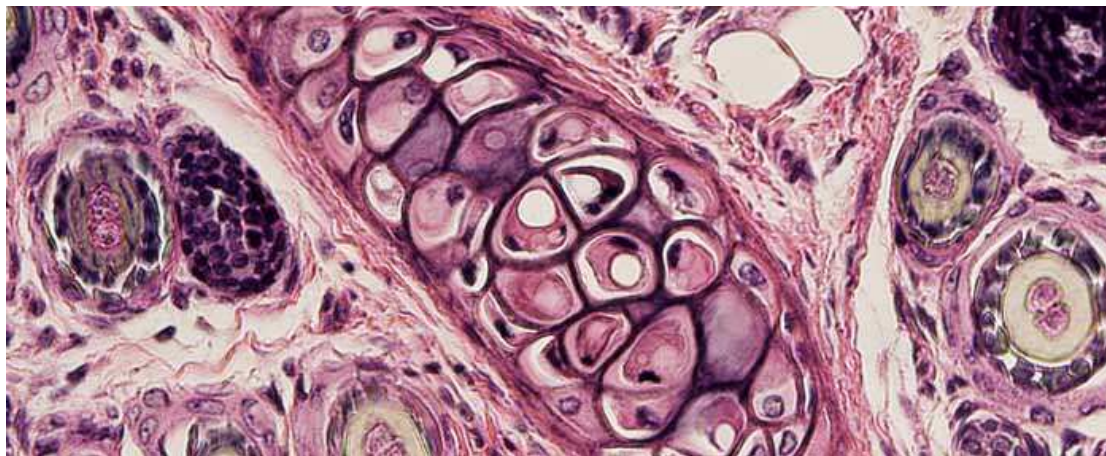




ZNACZENIE GOSPODARKI WODNEJ USTROJU

Mechanizmy regulujące podaż wody, oraz jej wydalanie są odpowiedzialne za utrzymanie ciśnienia wewnątrzkomórkowego i prawidłowe napięcie błon komórkowych.

Ma to kluczowe znaczenie dla zachowania połączeń międzykomórkowych, a co za tym idzie integralności tkanek i całego ustroju.





MECHANIZMY KONSERWACJI WODY SĄ NATYCHMIAST URUCHAMIANE W SYTUACJACH:

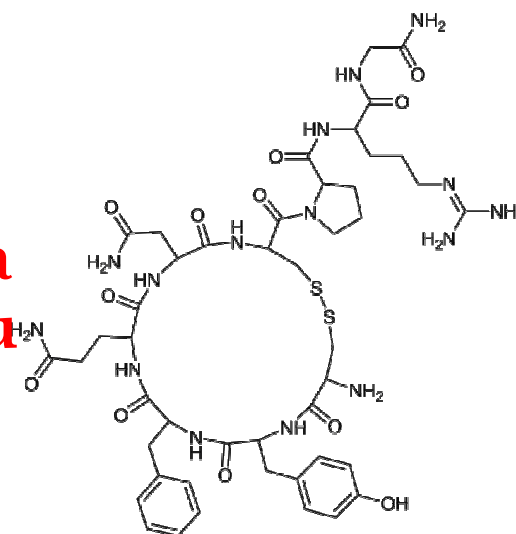
- Wzrost osmolalności osocza (nawet $<1\%$) - stymulacja osmoreceptorów.
- Spadek objętości krwi krążącej (5- 10%) - stymulacja baro- i mechanoreceptorów.
- Spadek ciśnienia tętniczego - stymulacja baroreceptorów.





WAZOPRESYNA- HORMON ANTYDIURETYCZNY

- Wazopresyna to cykliczny nonapeptyd wytwarzany przez podwzgórze i uwalniany przez tylny płąt przysadki mózgowej.
- **Wydzielanie wazopresyny jest pobudzane przez wzrost ciśnienia osmotycznego osocza krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, hipowolemię lub angiotensynę II.**
- Krótkoterminowe (kilka minut) pobudzenie przez angiotensynę receptorów V2R powoduje przesunięcie AQP2 do błony komórkowej.





NERKA JEST GŁÓWNYM NARZĄDEM ODPOWIADAJĄCYM ZA REGULACJĘ GOSPODARKI WODNEJ USTROJU.



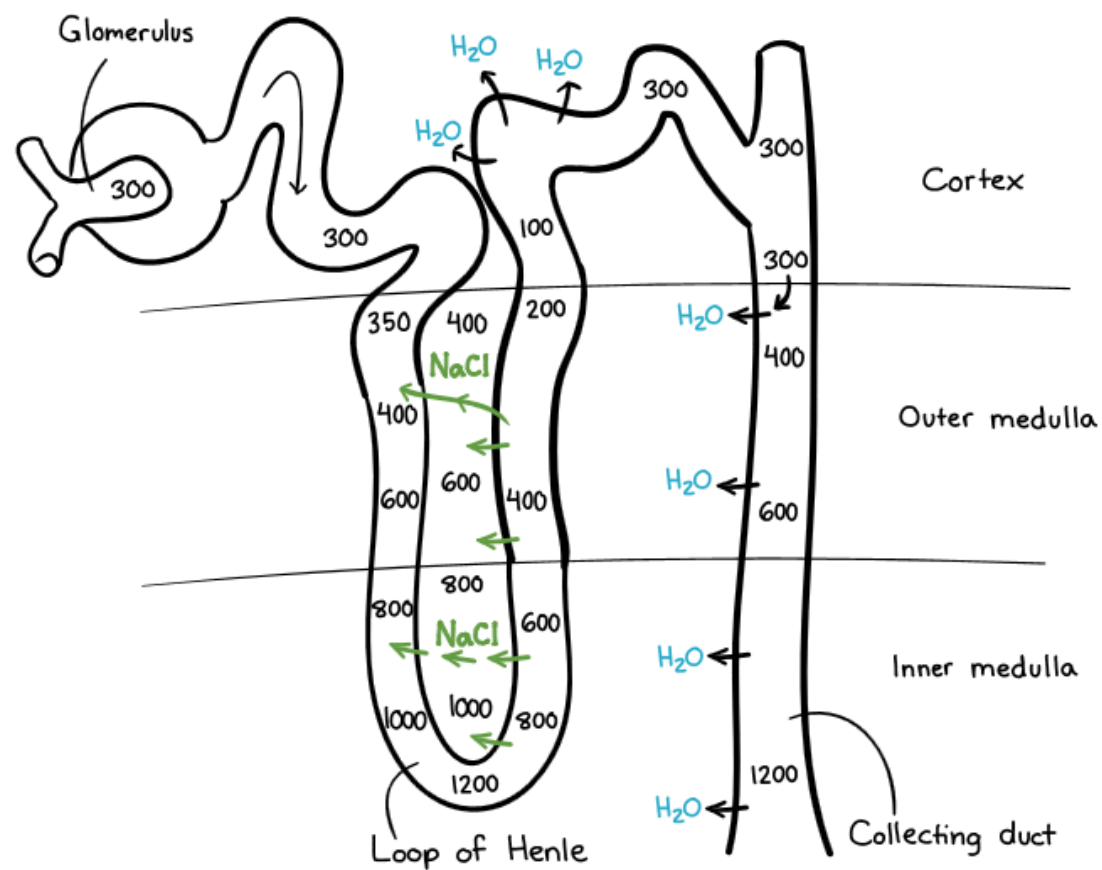
- 20% rzutu serca.
- 180l moczu pierwotnego na dobę.
- Nerkowa regulacja wydalania wody jest jednym z kluczowych mechanizmów patofizjologicznych którymi dysponuje ustrój w zakresie utrzymania bilansu wodnego.





REGULACJA WYDALANIA WODY

MECHANIZM PRZECIWPŁĄDOWY NERKI



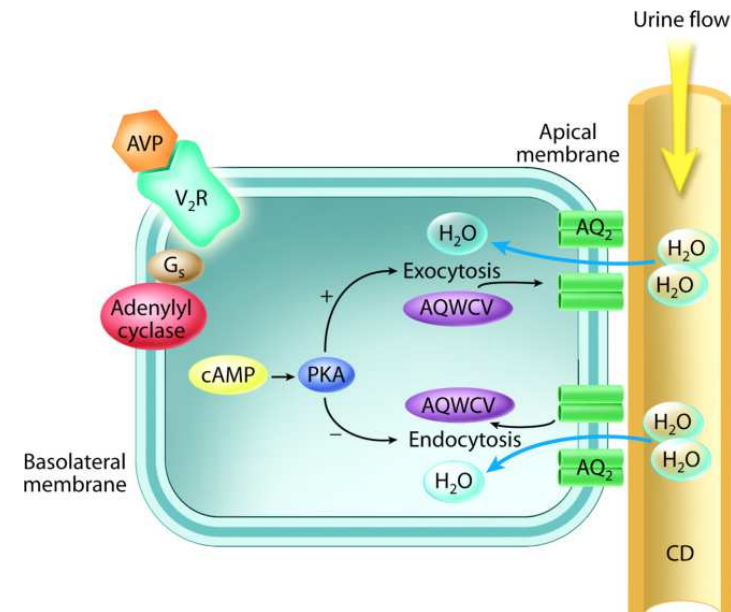
Numbers indicate osmolarity in (mosm/L)





ROLA RECEPTORÓW AVP I AQP

Receptor V2R jest zlokalizowany w podstawno-bocznej powierzchni błony komórek głównych kanalików zbiorczych nerki. Aktywacja tego receptora przez wazopresynę powoduje uruchomienie kaskady przemian enzymatycznych, która prowadzi do umieszczenia akwaporyn w błonie szczytowej



Akwaporyny AQP2 to białkowe kanały wodne odpowiadające za osmotyczny transfer wody przez błonę komórkową, przemieszczając się na jej powierzchnię wzmagają jej przepuszczalność dla wody.





MOCZÓWKA PROSTA NERKOWA

DEFINICJA

Moczówka nerkowa jest modelowym zespołem klinicznym upośledzenia mechanizmów regulujących gospodarkę wodną ustroju.

- Utrata zdolności konserwacji wody jest wynikiem upośledzenia odpowiedzi komórek głównych cewek zbiorczych na działanie hormonu adiuretycznego (AVP).
- W następstwie mutacji receptora AVPR2 lub kanału AQP2 upośledzone zostaje funkcjonowanie wewnątrzkomórkowej drogi sygnałowej prowadzącej do wzrostu ekspresji kanałów wodnych w komórkach głównych cewek zbiorczych.





NASTĘPSTWA KLINICZNE:

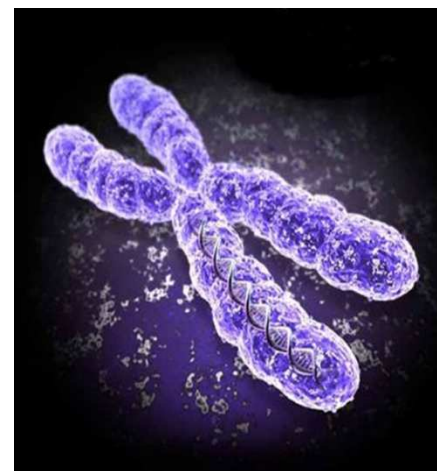
- Wydalanie bardzo dużych ilości rozcieńczonego moczu nawet w stanie zagrożenia odwodnieniem i załamania krążenia.
(Objętość wydalanego moczu jest większa od 4 ml/kg/godz. lub 50 ml/kg/24godz)
- Nadmierne pragnienie (powyżej 2 litry na m²)
- Wysoka osmolalność osocza i bardzo niska osmolalność moczu.
- Współistnienie hipernatremii i skłonność do odwodnienia hipernatremicznego.





GENETYCZNE PODŁOŻE MOCZÓWKI NERKOWEJ

Moczówka prosta nerkowa jest wynikiem upośledzonego wpływu AVP na nerkę, pomimo jej prawidłowej sekrecji.



- W 90% przypadków nieprawidłowości dotyczą genu kodującego receptory V2R, zlokalizowanego na chromosomie X (ok. 200 takich mutacji).
- W 10% przypadków mutacje dotyczą zlokalizowanego na chromosomie 12 genu dla akwaporyny.
- Mutacje te mogą mieć charakter zarówno dominujący, jak i recesywny.





GENETYCZNE PODŁOŻE MOCZÓWKI NERKOWEJ

Gene	Chromosome Locus	Protein	Locus Specific	HGMD
<i>AQP2</i>	12q13.12	Aquaporin-2	AQP2 database	AQP2
<i>AVPR2</i>	Xq28	Vasopresin V2 receptor	AVPR2@LOVD	AVPR2

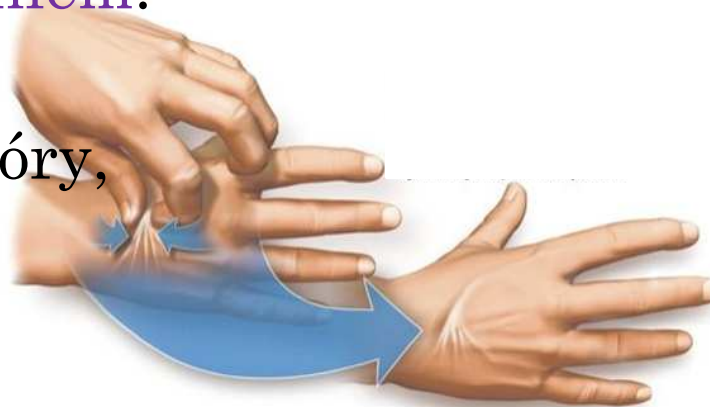




OBJAWY

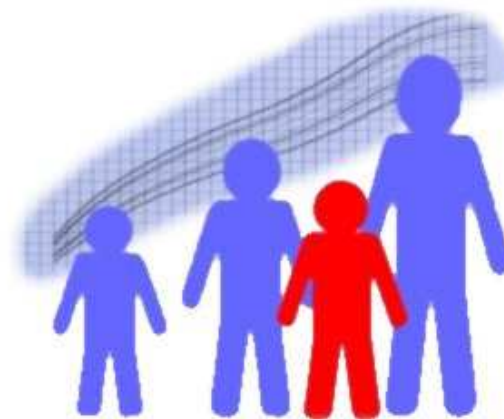
Objawy związane są z odwodnieniem:

- Suchość skóry,
- Utrata normalnego turgoru skóry,
- Zapadnięte gałki oczne,
- Wklęsłe ciemiączko przednie,
- Okresowo wysoka gorączka,
- Zaparcia.



Przewlekłe objawy:

- Niskorosłość,
- Upośledzenie umysłowe,
- Niska masa ciała.





OBJAWY U NIEMOWLĄT

Objawy u niemowląt obejmują dodatkowo:

- Problemy z karmieniem,
- Opóźniony rozwój fizyczny i psychiczny,
- Gwałtowne, silne odwodnienie w razie infekcji lub przebywania w zbyt ciepłym otoczeniu,
- Zaparcia lub biegunki oraz wymioty,
- Gorączkę bez znanej przyczyny.





POSTĘPOWANIE W OSTRYM ODWODNIENIU HIPERNATREMICZNYM

- Podawanie płynów niezawierających osmolitów,
- Gdy niemożliwe nawadnianie drogą doustną- dożylnie płyny hipotoniczne ,
- Należy obliczyć wielkość niedoboru wody:

$$\Delta H_2O = \frac{[Na]_{akt} - [Na]_{doc}}{[Na]_{doc}} \times m.c. \times 0,6$$

$[Na]_{akt}$ – aktualne stężenie Na, $[Na]_{doc}$ – docelowe stężenie Na

- Nawadnianie musi być powolne, należy monitorować stężenie sodu w surowicy krwi.

Unikać obniżania stężenia sodu szybciej niż 1mEq/l/h.

Istnieje ryzyko obrzęku komórek nerwowych i wystąpienia objawów izotonicznego zatrucia wodnego.





NASTĘPSTWA CHOROBY:

- Niska jakość życia.
- Upośledzenie rozwoju fizycznego.
- Możliwość upośledzenia rozwoju psychicznego w następstwie powtarzających się stanów odwodnienia.
- Poszerzenie dróg wyprowadzających mocz skrajna dylatacja pęcherza moczowego.
- Upośledzenie funkcji wydalniczej nerek a nawet rozwój schyłkowej niewydolności.





NISKA JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH

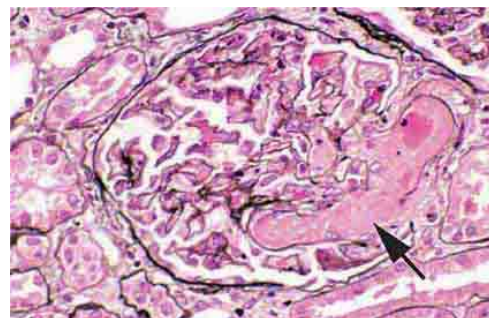
- Konieczność picia co 1-2h,
- Częste korzystanie z toalety także nocą.





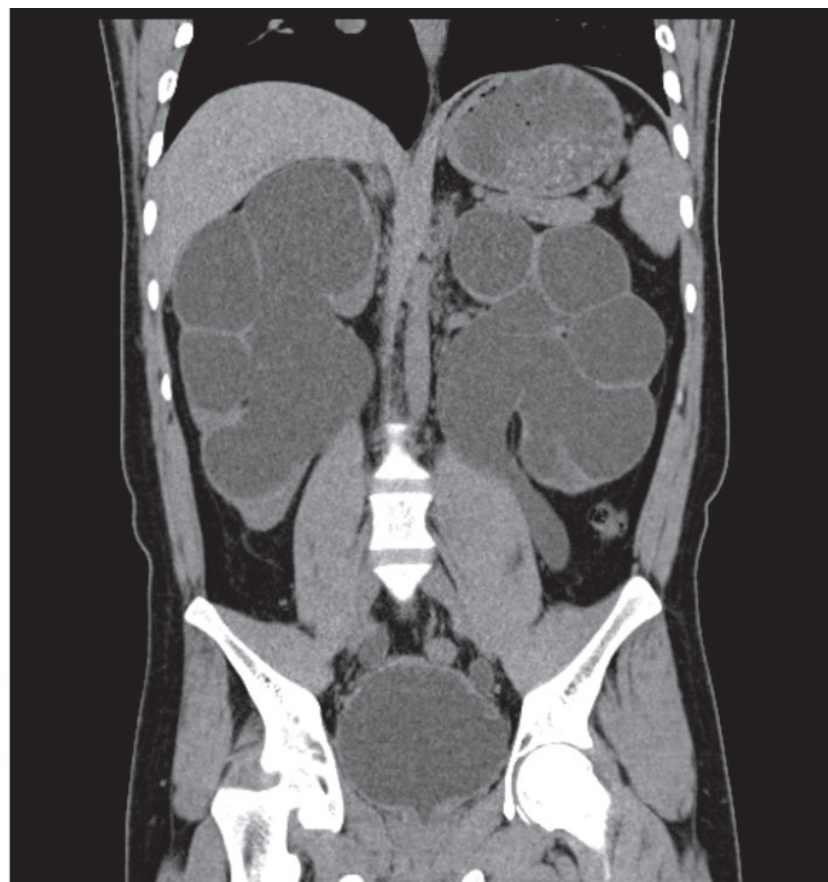
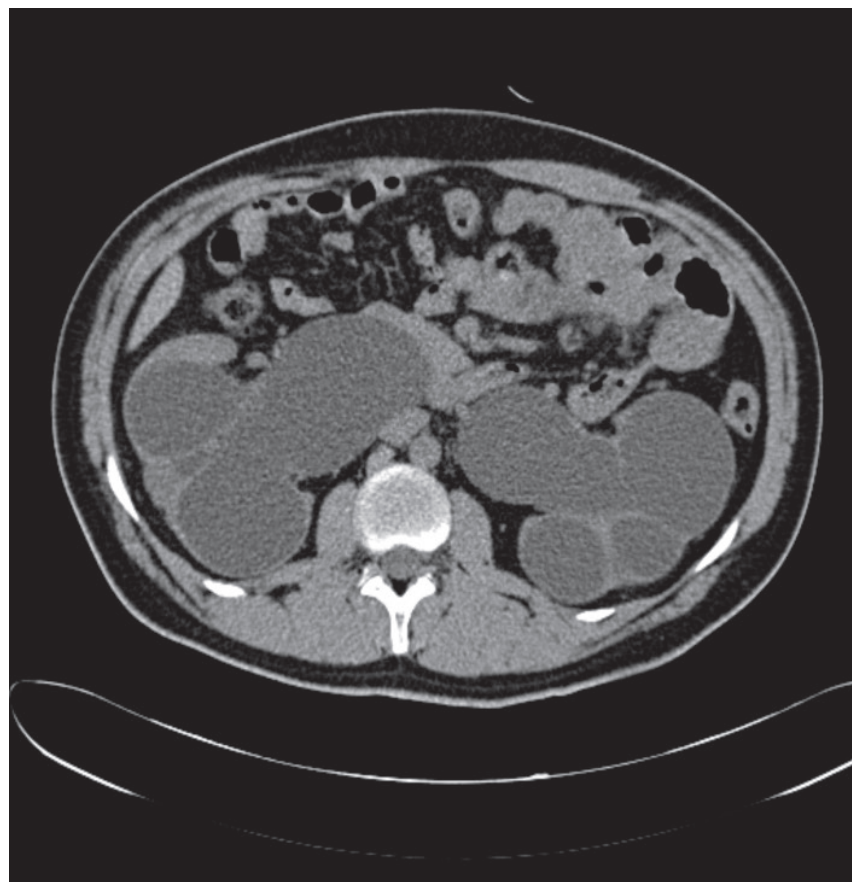
MECHANIZM USZKODZENIA NEREK I ROZWOJU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

- Nawracające odwodnienia,
- Zator kłębuszkowy,
- Atrofia tkanki parenchymalnej nerek,
- Wodonercze,
- Poszerzenie moczowodów.





MECHANIZM USZKODZENIA NEREK I ROZWOJU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK





DIAGNOSTYKA

- Badania laboratoryjne:
 - Hipernatremia,
 - Hiperkalcemia,
 - Zaburzenia osmolarności surowicy oraz moczu,
 - Niski ciężar właściwy moczu

- W teście zagęszczania moczu:
 - ciężar właściwy moczu $<1,005$
 - osmolarność moczu $<250 \text{ mOsm/kg}$
 - stężenie wazopresyny w osoczu: duże

- W teście wazopresynowym:
 - ciężar właściwy nie zwiększa się





DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA MOCZÓWKI PSYCHOGENNEJ, MOCZÓWKI PROSTEJ CENTRALNEJ I MOCZÓWKI PROSTEJ NERKOWEJ

	Nerwica pragnieniowa (moczówka psychogenna)	Moczówka prosta centralna (neurohormonalna)	Moczówka prosta nerkowa
--	---	---	----------------------------

Test odwodnieniowy (test zagęszczania moczu)

ciężar właściwy moczu	stopniowo zwiększa się	<1005	<1005
osmolalność moczu	stopniowo zwiększa się do wartości prawidłowych	<250 mOsm/kg	<250 mOsm/kg
stężenie wazopresyny w osoczu	wyjściowo małe, zwiększa się	małe	duże

Test wazopresynowy (desmopresyna 120 µg s.l., 20 µg donosowo albo 2 µg s.c. lub i.v.)

ciężar właściwy moczu	brak wskazań do wykonania testu*	zwiększenie o ≥50% (zwykle 200–400%)	mały, nie zwiększa się
osmolalność moczu	brak wskazań do wykonania testu*	zwiększenie o >50% (zwykle >100%)	nie zwiększa się

*z powodu prawidłowego wyniku testu odwodnieniowego





warsaw
genomics

Warsaw Genomics
sp. z o.o. 145184-145184-145184
Lecznica Nowycki - odnowy
Bielskiej 100-000000
ul. Piłsudskiego 53 / 00-000000
tel. 22 896 16 04
Poznań 145184-145184-145184



warsaw
genomics
Poznań 145184-145184-145184



Moczówka prosta nerkowa

Moczówka prosta nerkowa jest chorobą, która objawia się we wczesnym dzieciństwie nadmiernym wydalaniem moczu (**poliurią**) i zwiększonym pragnieniem (**polidypsją**), co jest skutkiem zaburzeń w procesach zagęszczania moczu. Zaburzenia te wynikają z niewrażliwości kanalików nerkowych na hormon antydiuretyczny (wazopresynę), który w warunkach fizjologicznych zapewnia prawidłowy bilans płynów w organizmie.

U nieleczonych dzieci dochodzi do poszerzenia dróg moczowych i pęcherza oraz do nieprawidłowego procesu wzrastania. Ostre odwodnienie może doprowadzić do zaburzeń neurologicznych. Choroba dotyka 1 na 1 milion osób i jest w znaczącej większości przypadków dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X. W przypadku tej choroby, u nosicieliak zmutowanego genu także mogą wystąpić objawy moczówki prostej.

Geny i zespoły genetyczne

Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
AQP2	Diabetes insipidus, nephrogenic	AD/AR	21
AVP	Ośrodkowa moczówka prosta	AD/AR	19
AVPR2	Diabetes insipidus, nephrogenic	XL	35

Metodologia

Informacja na temat metody badania:

W pierwszej kolejności, z pobranej próbki krwi lub z bloczka parafinowego izolowany jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), którego jakość i ilość jest określana w analizie spektrofotometrycznej i fluorymetrycznej. Po mechanicznej lub enzymatycznej fragmentacji, DNA jest wykorzystywany do stworzenia biblioteki, umożliwiającej oznaczenie, a następnie zsekwencjonowanie i analizę genów, które zostały wybrane w ramach zleconego panelu. Otrzymana biblioteka jest sekwencjonowana na sekwencjatorze nowej generacji. Otrzymane wyniki zostają następnie poddane analizie bioinformatycznej i Interpretacji Klinicznej. Warianty genetyczne są identyfikowane z wykorzystaniem Burrows-Wheeler Aligner. Test umożliwia wykrycie 100% substytucji i 95% małych insercji i delecji.

warsawgenomics.pl

Nowoczesne metody diagnostyczne





LECZENIE MOCZÓWKI PROSTEJ OBEJMUJE:

- Nieograniczony dostęp do wody i swobodne przyjmowanie jej przez chorego w ciągu całej doby.
- Zmniejszenie obciążenia osmotycznego nerek (obniżenie podaży sodu, dobór mieszanek z adekwatną zawartością ...)
- Farmakoterapia
 - klasyczna
 - eksperymentalna





LECZENIE MOCZÓWKI NERKOWEJ

klasyczne

- Hydrochlorotiazyd
(1- 3mg/kg)
- Amilorid
(20mh/1,73m²)
- Indometacyna
(1,5-
2,5mg/kg/m²)
- Ograniczenie spożycia
sodu

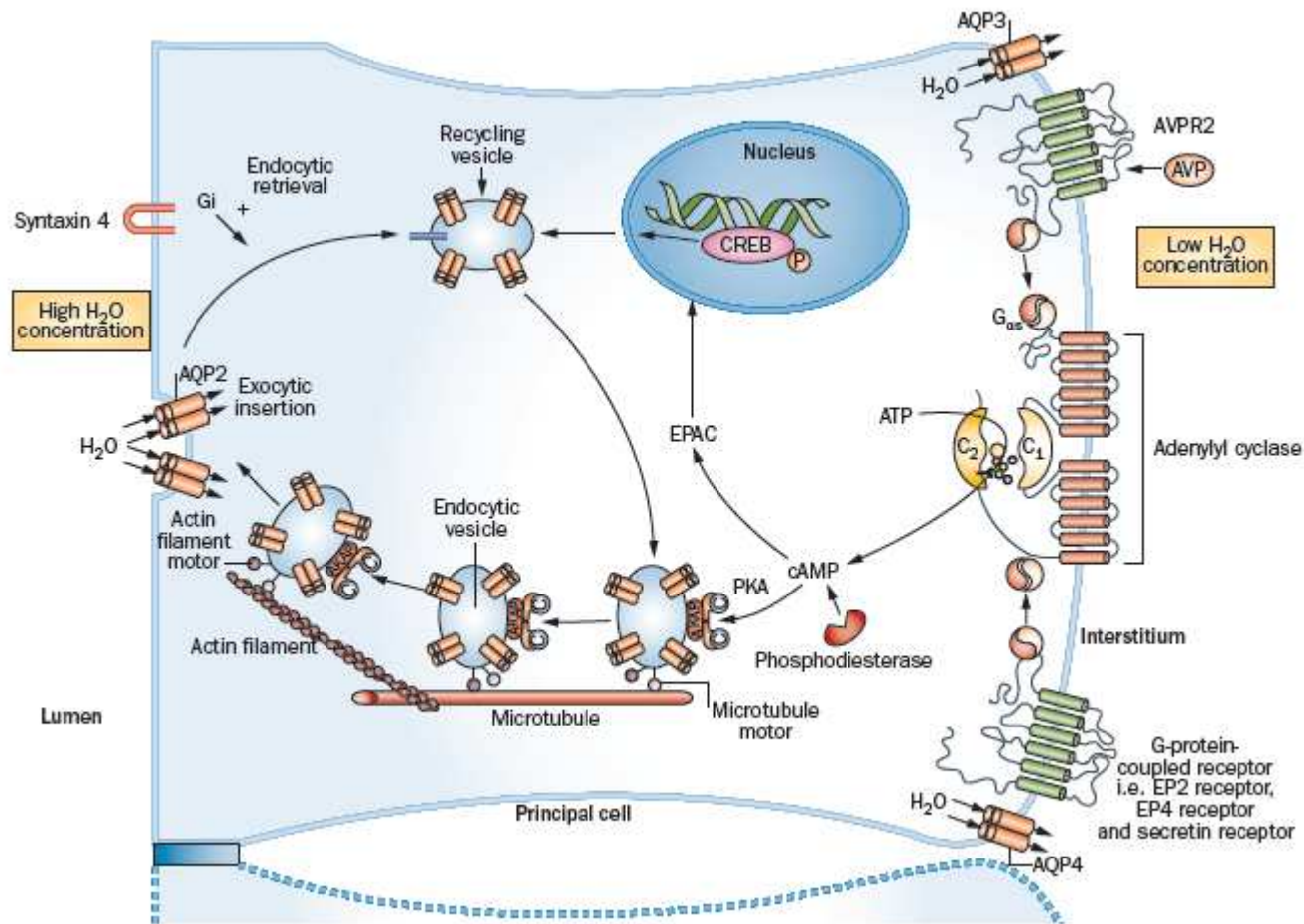
eksperymentalne

- Antagoniści receptora
V2 (vaptany)
- Czaperony
farmakologiczne
- Sildenafil
- Inne...





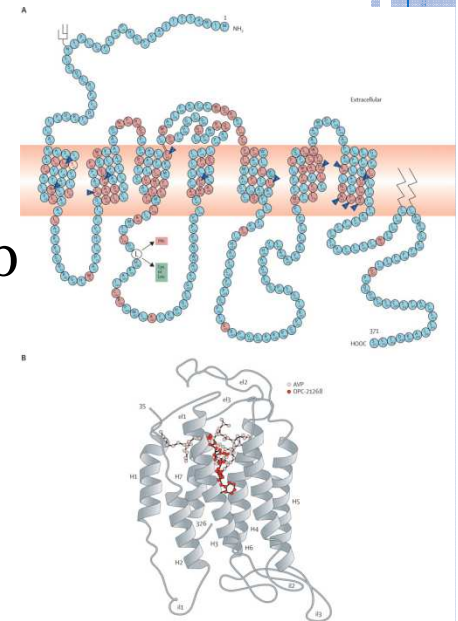
REGULACJA WYDALANIA WODY W KOMÓRCE CEWKI ZBIORCZEJ





STRATEGIE TERAPEUTYCZNE NDI

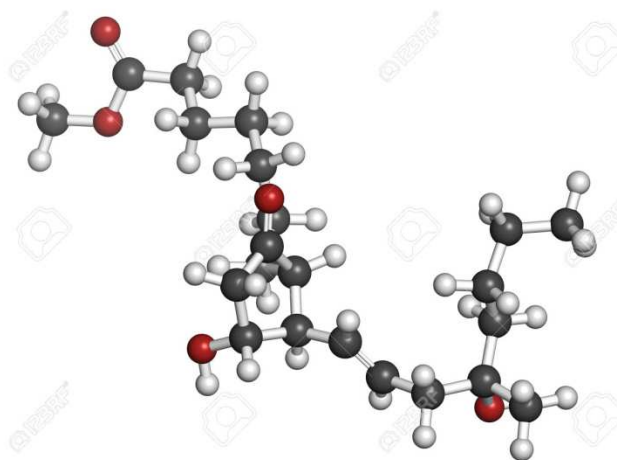
- Przekaznictwo sygnału AVPR2
 - Agoniści i antagoniści AVPR2
- Antagoniści niebiałkowi (farmakologiczne „b opiekuńcze”), np. koniwaptyna
- Agoniści niebiałkowialkowi
- Pomijanie sygnalizowania receptora wazopresyny
 - Skuteczne w niektórych formach NDI związanych z chromosomem X oraz nabytą NDI





STRATEGIE TERAPEUTYCZNE NDI

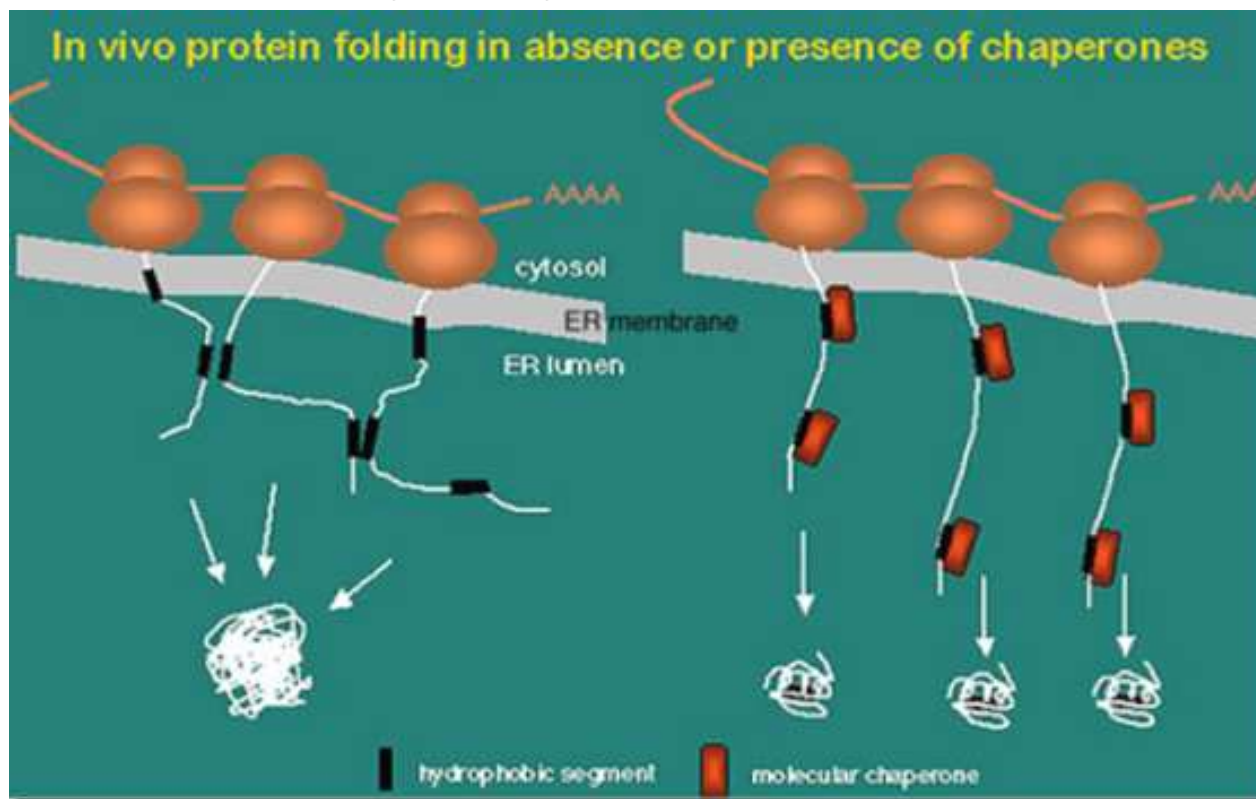
- Inhibitory fosfodiesterazy
 - Droga aktywacji cGMP, np. sildenafil
 - Droga aktywacji cAMP, np. rolipram w formie autosomalnej dominującej u myszy, także kalcytonina
- Statyny
- Inhibitory prostaglandyn
- Białko szoku cieplnego 90 (Hsp90)
 - Inhibitor Hsp90 skuteczny w leczeniu NDI autosomalnej recesywnej u myszy





CZAPERONY FARMAKOLOGICZNE

CZAPERONY (tzw. „białka przyzwoitki”) wspomagają właściwe fałdowanie łańcuchów polipeptydowych w komórkach.





CZAPERONY FARMAKOLOGICZNE

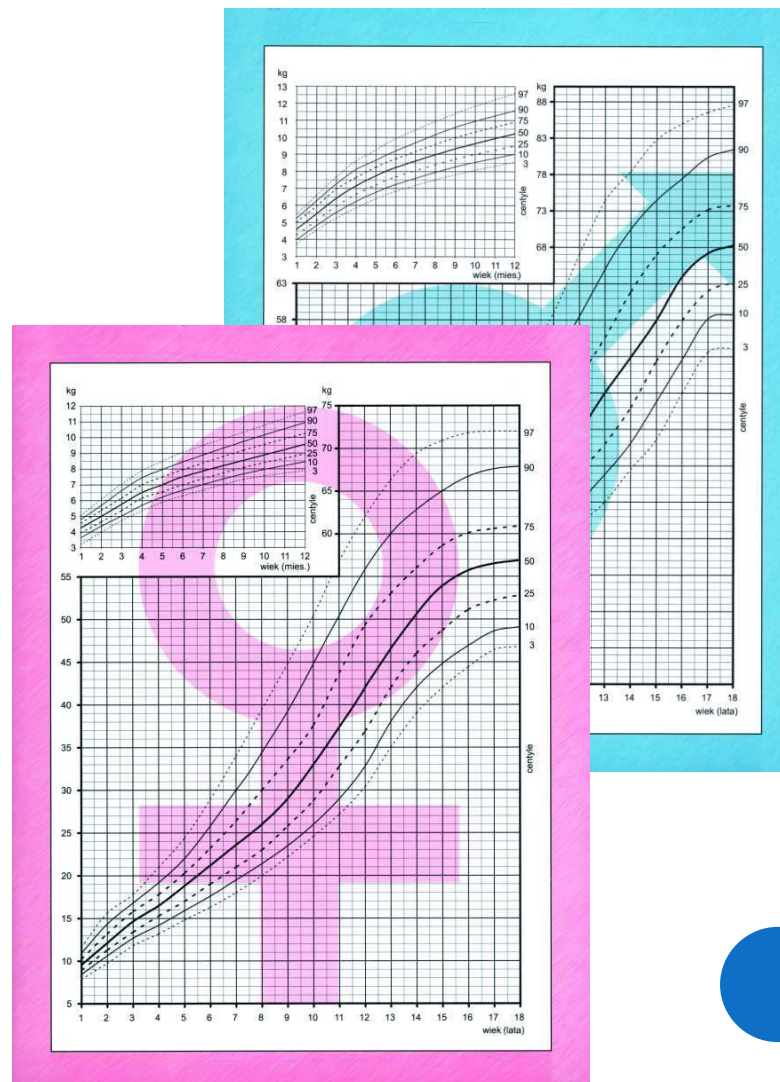
- Czaperony farmakologiczne mogą korygować strukturę zmienionych białek w siateczce endoplazmatycznej i ułatwić przemieszczanie się niektórych zmutowanych, ale potencjalnie czynnych AVR2 i AQP2 w kierunku miejsc ich typowego działania w komórce.
- Czaperony farmakologiczne przenikają do komórek a następnie po przyłączeniu do zmutowanych receptorów tak zmieniają ich strukturę, że uwalniają je z siateczki endoplazmatycznej i umożliwiają przemieszczenie do miejsc ich działania w błonie komórkowej. np. Relkowaptan





MONITOROWANIE LECZENIA

- Monitorowanie wzrostu i rozwoju dzieci i niemowląt,
- Okresowe pomiary stężenia sodu w celu wykrycia hiperosmolarności oraz początków odwodnienia,
- Raz w roku USG jamy brzusznej- ocena nerek, pęcherza moczowego, moczowodów.





● DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ