

Moczówka prosta nerkopochodna dane z polskiego rejestru wrodzonych tubulopatii

Maria Szczepańska(1), Anna Moczulska(2), Anna Wasilewska(3), Omar Bjanid(1), Anna Rogowska-Kalisz(4), Jan Zawadzki(5), Maria Książewska(6), Aleksandra Krzemień(6), Marcin Tkaczyk(4), Krzysztof Pawlaczyk(7), Przemysław Sikora(8), Daniel Bichet(9), Marcin Zaniew(10)

(1) Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM, Katowice

(2) Klinika Nefrologii Dziecięcej, Kraków

(3) Klinika Pediatrii i Nefrologii, Białystok

(4) Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Łódź

(5) Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, CZD, Warszawa

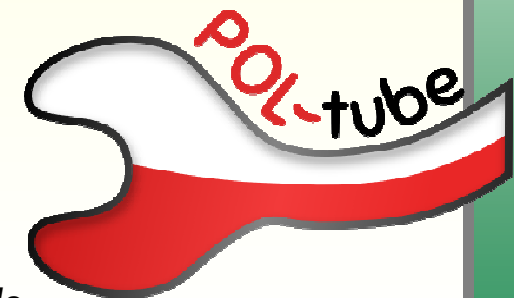
(6) Oddział Nefrologii, Katowice

(7) Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Poznań

(8) Klinika Nefrologii Dziecięcej, Lublin

(9) Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Kanada

(10) Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem, Poznań

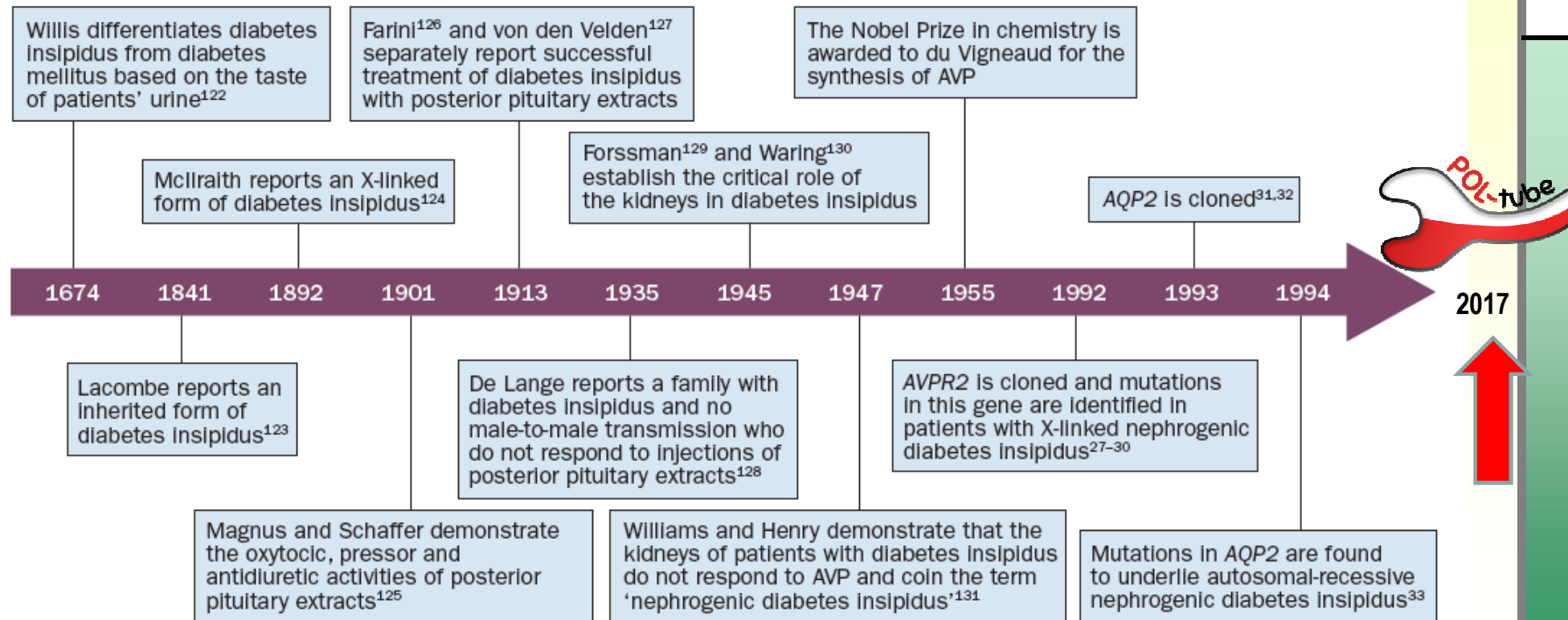


Zabrze, 11-13 maja 2017

Wstęp

- Końcowy skład moczu jest ustalany w ostatnim fragmencie cewek nerkowych – cewce zbiorczej. Przepuszczalność ścian cewek zbiorczych jest regulowana przez arginino-wazopresynę (AVP), której uwalnianie w części neurohormonalnej przysadki zależy od złożonej sieci sygnalizacyjnej obejmującej osmosensory ($285\text{mOsm/kg/H}_2\text{O}$), barosensory i czujniki objętości.
- AVP ułatwia reabsorpcję wody za pośrednictwem akwaporyn (AQP) poprzez aktywację receptora V2 dla wazopresyny (AVPR2) w cewce zbiorczej umożliwiając zagęszczanie moczu.
- **Moczówka prosta nerkopochodna (NDI)** spowodowana jest niemożnością zagęszczania moczu przez nerki z powodu zaburzeń reabsorpcji wody w cewkach zbiorczych mimo podwyższonych stężeń AVP.
- Chorzy z NDI charakteryzują się stałą diurezą co powoduje wydalenie ogromnych objętości rozcieńczonego moczu. Typowo ok. 12 litrów na dobę.

Historia NDI



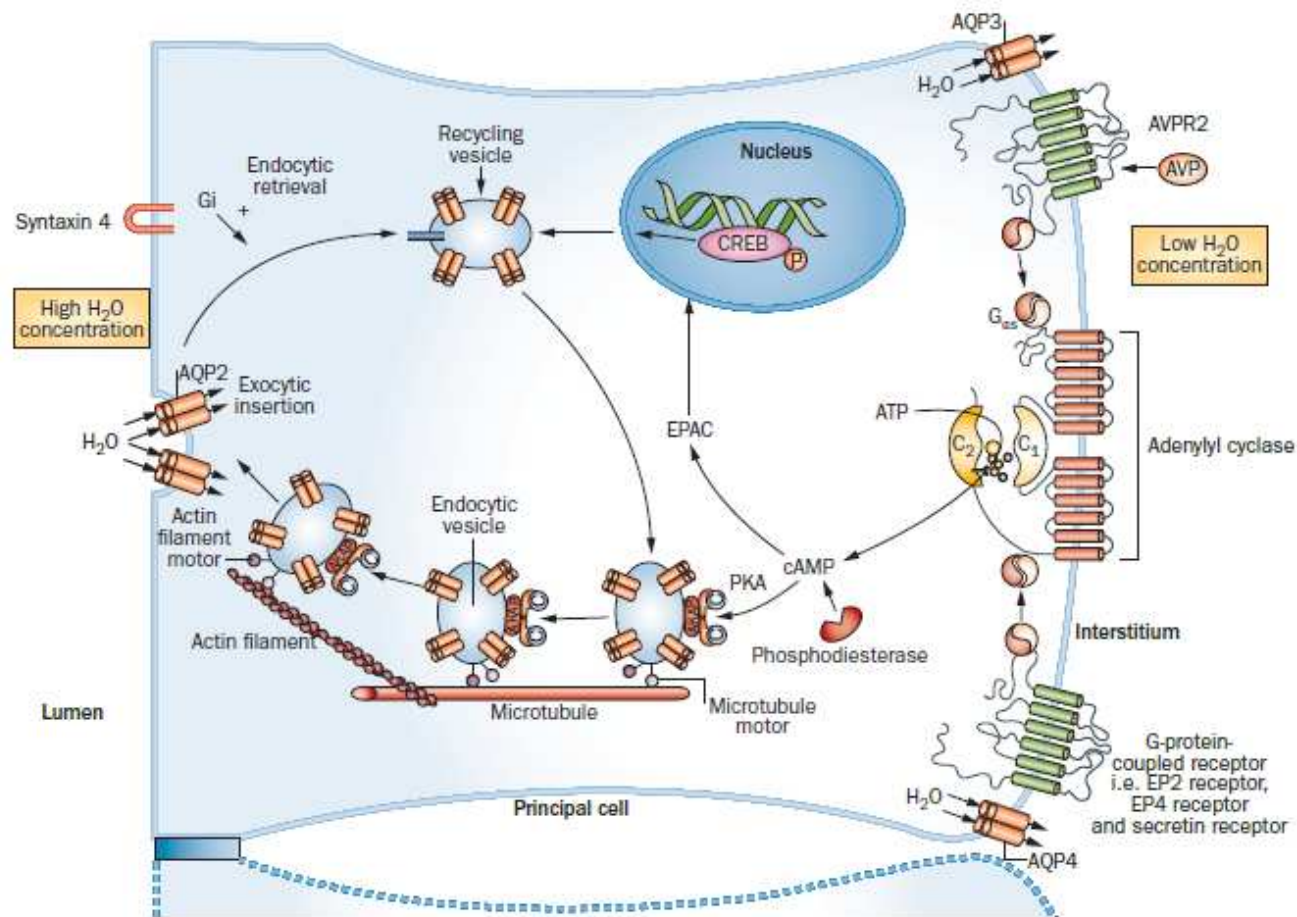
Wstęp

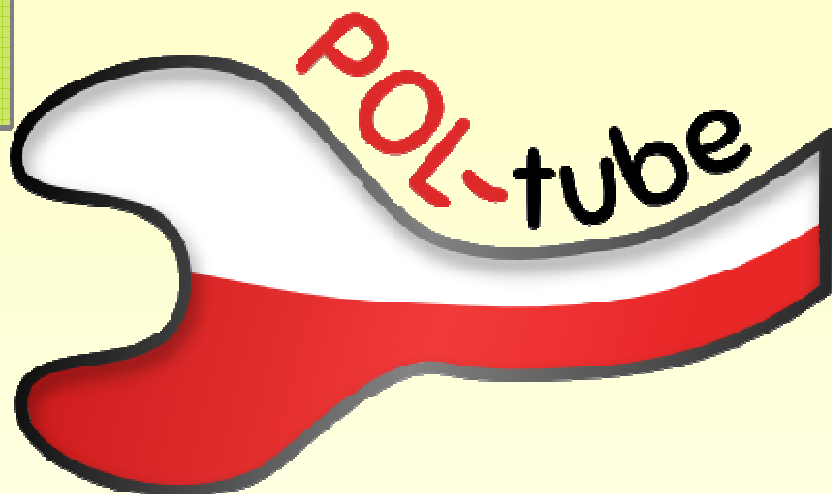
- Nerkopochodna moczówka prosta (NDI) jest rzadką chorobą, która wymaga specjalnego leczenia.

Niestety, co jest typowe dla rzadkich chorób - diagnoza może być przeoczona lub objawy niezrozumiałe dla lekarza, co prowadzi do niebezpiecznych pomyłek w podejmowanym leczeniu.

- Chociaż patofizjologia i rozpoznanie molekularne wrodzonej poliurii są dobrze znane i dostępne, nadal występują przypadki, w których rozpoznanie jest spóźnione, bo były przeprowadzane niewłaściwe testy diagnostyczne.
- Najprawdopodobniej osoba badająca dziecko podejrzane o NDI i zbierająca wywiad nigdy wcześniej nie widziała pacjenta z NDI, a zatem nie będzie brała pod uwagę takiego rozpoznania.

Transport wody w cewce głównej





- **Cel pracy:** Analiza fenotypowo-genotypowa oraz sposób leczenia dzieci z NDI w populacji polskiej.
- **Materiał i metody:**
Przeprowadzono analizę danych klinicznych oraz genetycznych **30 dzieci** (24 chłopców, 6 dziewczynek) z NDI, których dane zgromadzono w ramach polskiego rejestru tubulopatii.

Tabela 1. Dane pacjentów z NDI (mutacja AVP2)

Pacjent	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	Urodzeniowa masa ciała (g)	Wiek ciążowy (tyg)	Wiek rozpoznania klinicznego (lata)	Wiek rozpoznania molekularnego (lata)	Na ⁺ dgn kliniczna	eGFR	Objętość moczu dgn kliniczna	Usg prawidłowe (T/N)
1	11,6	M	4400	38	0,04	7,00	162	45,89	NA	n
2	4,6	M	3800	38	0,16	0,33	166	48,68	2300	n
3	3,0	M	3490	41	0,25	0,58	151	132,16	NA	n
4	14,4	M	3650	40	9,00	11,00	143	116,31	4000	T
5	17,1	M	3300	38	0,25	13,00	NA	NA	NA	T
6	20,8	M	3700	40	0,25	17,00	172	NA	900	T
7	1,9	M	3680	39	0,33	1,20	150	93,99	800	n
8	18,6	M	4030	39	0,33	16,00	147	NA	3800	n
9	12,7	M	3270	39	0,41	12,00	164	NA	1000	n
10	10,2	M	3400	39	0,50	7,00	155	67,77	1400	n

U wszystkich pacjentów APGAR 8-10, u wszystkich epizody odwodnienia, u nikogo wielowodzie

Tabela 1. Dane pacjentów z NDI (mutacja AVP2)

Pacjent	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	Urodzeniowa masa ciała (g)	Wiek ciążowy (tyg)	Wiek rozpoznania klinicznego (lata)	Wiek rozpoznania molekularnego (lata)	Na ⁺ dgn kliniczna	eGFR	Objętość moczu dgn kliniczna	Usg prawidłowe (T/N)
11	4,5	M	3350	38	1,08	2,00	153	91,63	1100	n
12	6,5	M	4500	38	0,41	3,00	175	88,50	3000	n
13	12,7	M	3500	41	0,75	9,00	NA	NA	5400	n
14	4,4	M	3910	40	2,50	4,00	140	98,09	4000	n
15	30,1	M	3500	38	0,50	26,00	166	26,36	3000	n
16	3,3	M	3240	40	1,00	2,00	148	98,59	NA	n
17	1,7	M	2830	39	0,20	1,40	158	32,41	720	n
18	1,2	M	3200	39	0,41	0,83	155	43,83	900	n
19	13,6	M	3950	39	12,50	13,21	161	99,62	5000	y

Tabela 2. Typ mutacji *AVPR2* oraz nosicielstwo w rodzinach u 19 Polskich pacjentów

Pacjent	Typ mutacji – zmiany nukleotydów	Zmiany aminokwasów	Nosicielstwo
1	large del (10kb)		matka TAK, siostra NIE
2	c.-4688del8115 (large del)		matka TAK; siostra NIE; ojciec NIE
3	c.969 G>A ;	p. Trp323Stop	matka TAK
4	c.833T>A ; #	p.Val278Asp	matka NIE; de novo
5	c.517C>T ;	p.Pro173Ser	matka TAK
6	c.355C>A ;	p.Gln119Lys	matka TAK
7	c.604C>T ;	p.Arg202Cys	matka TAK
8	c.297G>T ;	p.Trp99Cys	NIE, de novo
9	c.963C>A ;	p.Asn321Lys	NIE, de novo
10	c.500C>T ;	p.Ser167Leu	matka TAK, siostra TAK

mutation not reported yet;

Tabela 2. Typ mutacji *AVPR2* oraz nosicielstwo w rodzinach u 19 Polskich pacjentów

Pacjent	Typ mutacji – zmiany nukleotydów	Zmiany aminokwasów	Nosicielstwo
11	c.541C>T ;	p. Arg181Cys	matka TAK
12	c.297G>A ; #	p.Trp99Stop	matka TAK
13	c.337C>T ;	p.Arg113Trp	matka TAK
14	c.297G>A ; #	p.Trp99Stop	matka TAK, ojciec NIE
15	c.375delC ;	p.Ser126Profs*4	matka TAK
16	c.27_54del ;	p.Val10Cysfs*18	matka TAK, ojciec NIE
17	c.670T>C; #	p.Cys224Arg	matka TAK, ojciec NIE
18	c.404T>C;	p.Leu135Pro	matka TAK, ojciec NIE
19	c.-5542del5546ins75 (large deletion)		matka TAK, ojciec NIE

mutation not reported yet;

Tabela 3. Dane pacjentów z NDI (mutacja AQP2)

Pacjent	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	Urodzeniowa masa ciała (g)	Wiek ciążowy (tyg)	Wiek rozpoznania klinicznego (lata)	Wiek rozpoznania molekularnego (lata)	Na ⁺ dgn kliniczna	eGFR	Objętość moczu dgn kliniczna	Usg prawidłowe (T/N)
1	10,0	M	3100	37	5,50	7,00	148	139,89	4000	n
2	16,1	K	3650	40	0,25	0,33	173	51,54	NA	y
3	4,2	K	3750	38	0,66	0,58	145	184,47	2000	y
4	10,8	M	2600	36	1,50	11,00	NA	NA	NA	n
5	13,3	M	3450	40	0,75	13,00	181	43,92	1200	n
6	11,0	M	3450	40	0,50	17,00	138	42,65	NA	n
7	3,3	K	3110	39	0,58	1,20	163	40,65	1520	n
8	5,9	K	2280	35	1,00	16,00	153	NA	900	n
9	25,9	K	3250	NA	0,58	12,00	NA	NA	NA	n
10	11,1	K	3700	38	9,00	7,00	150	102,42	5000	n
11	1,3	M	3750	40	0,17	0,9	186	59,00	580	n

U wszystkich pacjentów APGAR 8-10, u wszystkich epizody odwodnienia, u nikogo wielowodzie

Tabela 4. Typ mutacji AQP2 oraz nosicielstwo w rodzinach u 11 Polskich pacjentów

Pacjent	Typ mutacji – zmiany nukleotydów	Zmiany aminokwasów	Nosicielstwo
1	c.361-2A>G ; p.Ex2del??? ; c.439G>A ; #	p.Ala147Thr	rodzice TAK
2	c.361-2A>G ; p.Ex2del??? ; c.439G>A ; #	p.Ala147Thr	rodzice TAK
3	c.439G>A ; c.559C>T	p.Ala147Thr ; ; p.Arg187Cys	rodzice TAK, siostra NIE
4			

Mulders, SM, Knoers, NV, van Lieburg, AF, Monnens, LA, Leumann, E., Wühl, E., Schober, E., Rijss, J.P.L., van Os, C.H., and Deen, P.M.T. (1997). New mutations in the AQP2 gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels. J Am Soc Nephrol 8, 242-248.

9	c.559C>T ; c.454C>T ; #	p. Arg187Cys ; p.Arg152Cys	rodzice TAK
10	c.439G>A ;	p.Ala147Thr	ojciec TAK
11	c.47A>G; c.439G>A ; #	p.Glu16Gly ; p.Ala147Thr	matka ?, ojciec TAK

mutation not reported yet;

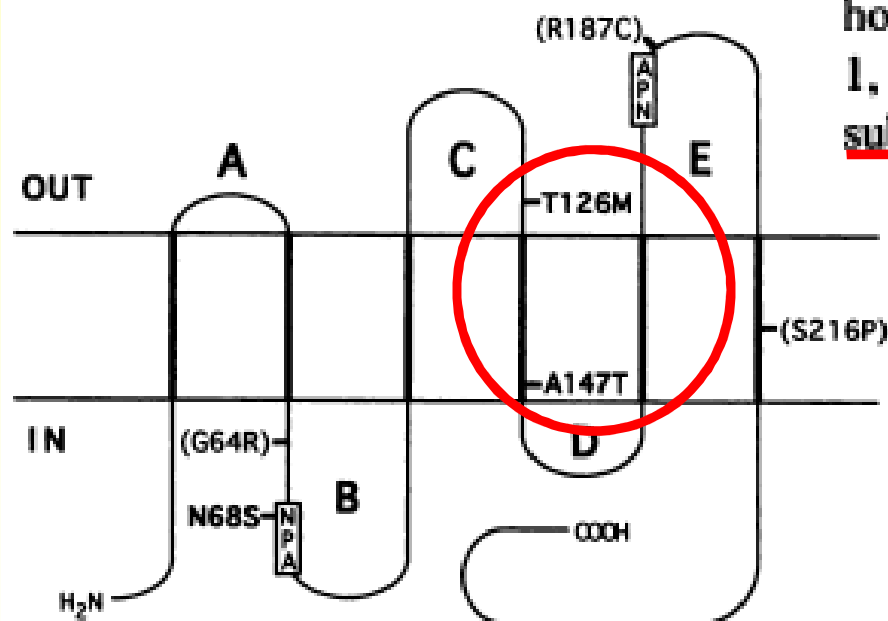


Figure 1. Proposed membrane topology of AQP2. The three amino acid substitutions as coded for by the AQP2 genes of the three NDI patients and the conserved NPA boxes are indicated. The previously reported amino acid substitutions in NDI patients (15,16) are shown between brackets.

homozygous for three different missense mutations. In Patient 1, a G533A transition was found in exon 2, leading to a substitution of an alanine for threonine (A147T). In Patient 2,

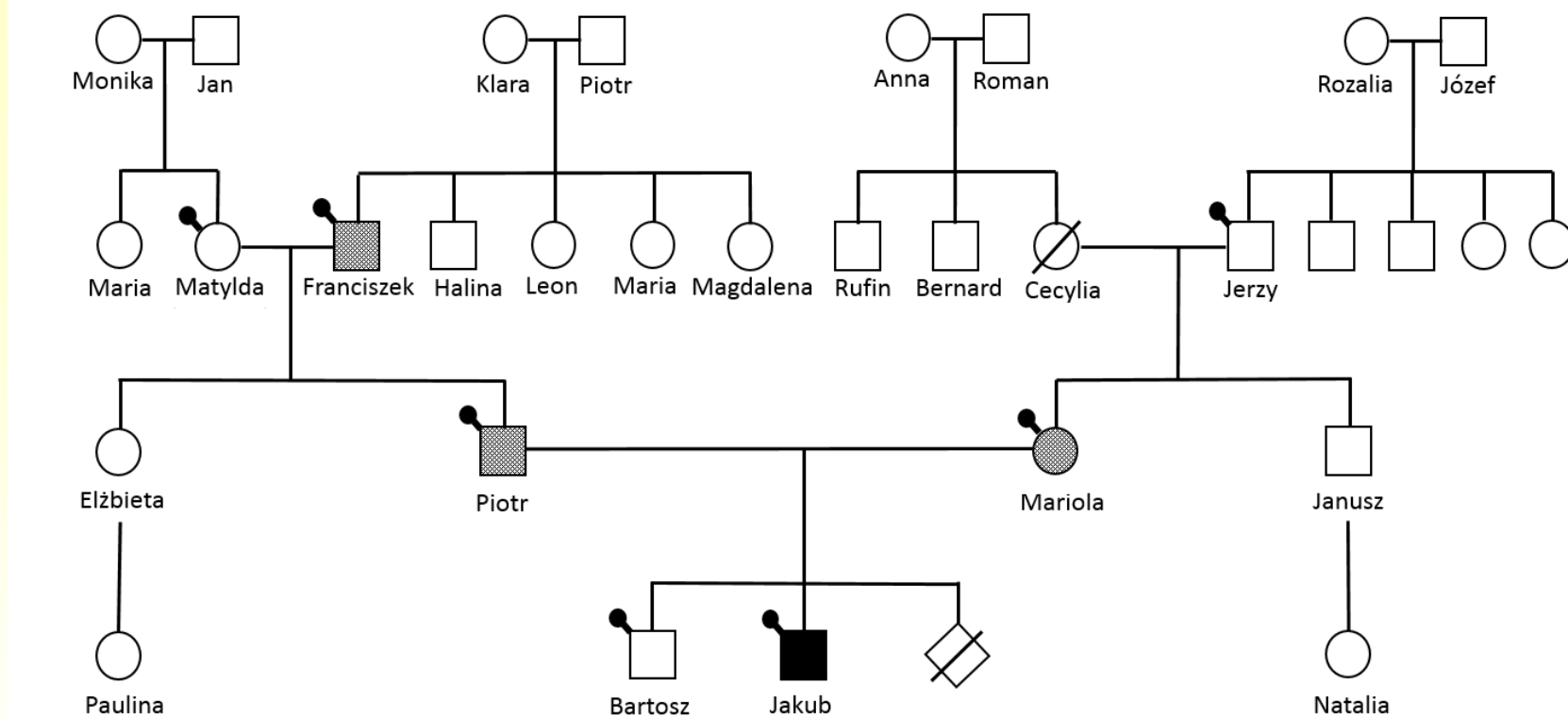
Family 1 is of Austrian descent.

New Mutations in the AQP2 Gene in Nephrogenic Diabetes Insipidus Resulting in Functional but Misrouted Water Channels

SABINE M. MULDER^{*}, NINE V.A.M. KNOERS[†], ANGELITA F. VAN LIEBURG[‡], LEO A.H. MONNENS[‡], ERNST LEUMANN[§], ELKE WÜHL^{||}, EDITH SCHÖBER[¶], JOHAN P.L. RIJSS^{*}, CAREL H. VAN OS^{*} and PETER M.T. DEEN^{*}

^{*}Department of Cell Physiology, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; [†]Department of Human Genetics, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; [‡]Department of Pediatrics, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; [§]Universitäts-Kinderklinik Zurich, Zurich, Switzerland; ^{||}Department of Pediatrics, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; [¶]Universitäts-Kinderklinik Wien, Vienna, Austria.

(J Am Soc Nephrol 8: 242-248, 1997)



□ Mężczyzna

○ Kobieta



Heterozygota



Homozygota



Poronienie



Zmarły



Zbadani genetycznie

Tabela 5. Objawy przy rozpoznaniu NDI

Parametry antropometryczne oraz laboratoryjne	Wartości bezwzględne
Masa ciała przy dgn [kg]	$9,93 \pm 10,16$
Wzrost przy dgn [cm]	$76,6 \pm 26,3$
Kreatynina w surowicy przy dgn [mg/dl]	$0,49 \pm 0,18$
eGFr przy dgn [ml/min/ $1,73m^2$]	$80,8 \pm 41,2$
Na w surowicy przy dgn [mmol/l]	$157,8 \pm 12,5$
Osmolalność surowicy przy dgn [mOsm/kg]	$312,6 \pm 22,1$
Osmolalność moczu przy dgn [mOsm/kg]	$114,7 \pm 55,8$
Diureza [ml/24 godziny]	$2387,3 \pm 1623,6$

Tabela 5a. Wiek dgn.

Pacjenci	Wiek dgn klinicznej	Wiek dgn molek.
Całość	$1,71 \pm 3,09$ (0,2-12,5)	$7,39 \pm 6,30$ (0,58-26)
AVPR2	$1,62 \pm 3,31$	$7,66 \pm 7,14$
AQ2	$1,86 \pm 2,80$	$6,88 \pm 4,58$

**Tabela 6. Objawy u dzieci z NDI - follow-up
110,8 ± 80,7 miesięcy**

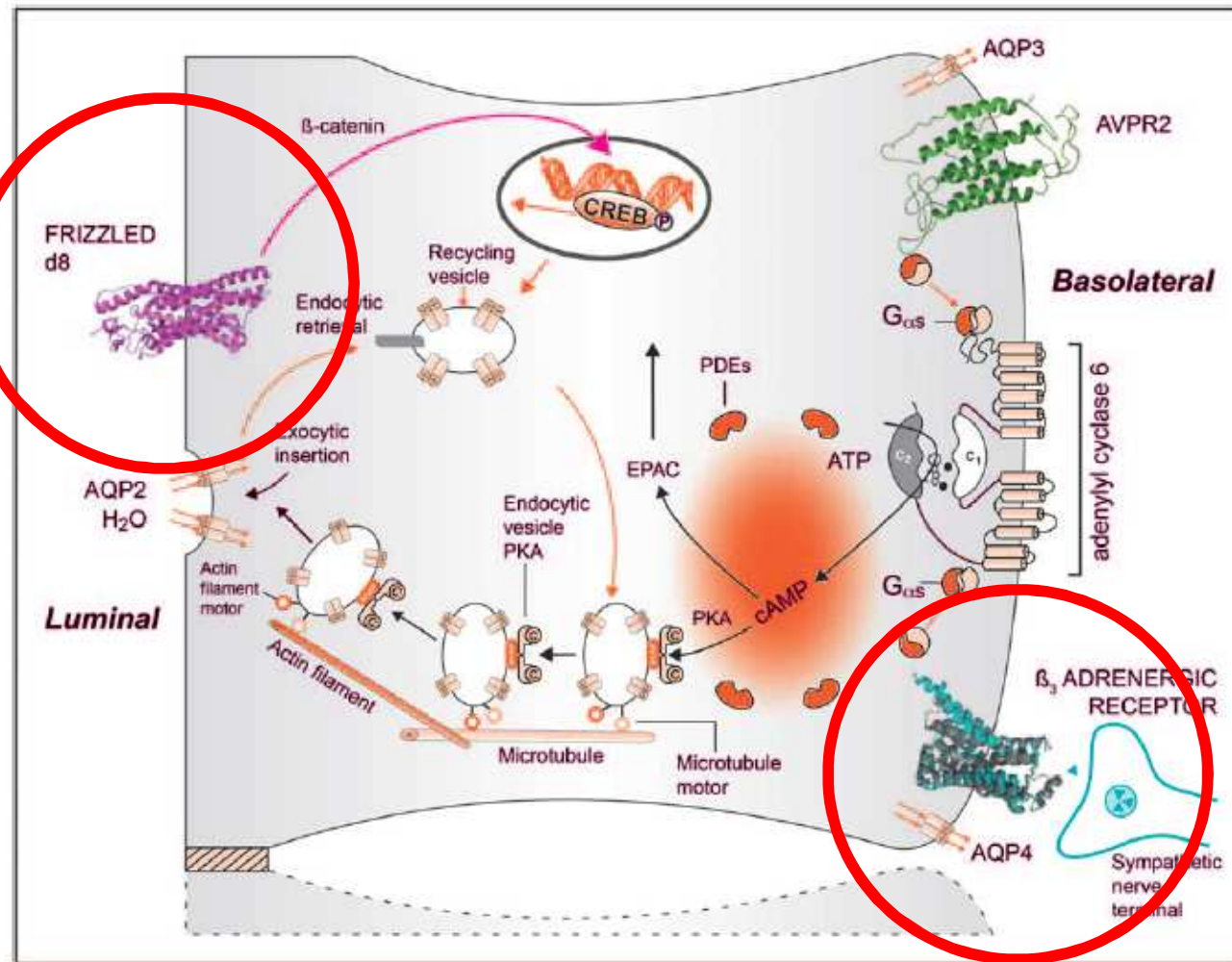
Parametry antropometryczne oraz laboratoryjne	Wartości bezwzględne
Masa ciała follow-up[kg]	34 ± 25,8
Wzrost follow-up [cm]	120,3 ± 38,6
Kreatynina w surowicy follow-up [mg/dl]	0,51 ± 0,23
eGFr przy dgn [ml/min/ 1,73m²]	108,2 ± 54,8
Na w surowicy follow-up [mmol/l]	142,8 ± 5,1
Diureza [ml/24 godziny]	5101,7 ± 2852,7
Zmiany w usg j. brzusznej	8 dzieci (26,7%)
Upośledzenie rozwoju intelektualnego	8 dzieci (26,7%)
Nykturia	16 dzieci (53,3%)
Nadciśnienie tętnicze	3 dzieci (10%)

Tabela 7. Zastosowane leczenie u pacjentów z NDI

Leczenie	
Hydrochlorotiazyd	53,5%
Amilorid	6,7%
Preparat złożony HTZ/ amilorid	43,3%
Preparaty potasu	23,3%
Hormon wzrostu	6,7%
Inhibitor konwertazy	3,3%
Euthyrox	3,3%
Indometacyna	3,3%
Kwas acetylosalicylowy	3,3%

Leczenie

- sPPR
Rozpuszczalny
receptor
(pro) reniny
- Metformina
- erlotinib
(inhibitor EGF)



- migrabon
(agonista
receptora
adren. β_3)

Wnioski

- 1/ U dzieci w populacji polskiej relatywnie często występuje defekt genu *AQP2*, co spowodowane jest mutacją założycielską (**p.Ala147Thr**).
- 2/ Czynność nerek u większości dzieci pozostaje prawidłowa,
- 3/ Badania genetyczne są przydatne w zakresie różnicowania odmian choroby oraz w poradnictwie genetycznym dla rodziny chorego.