

# Konjenital Nefrojenik Diabetes İnsipidus\*

Betül ACUNAŞ<sup>1</sup>, Oktay KIRÇUVAL<sup>2</sup>, Cengizhan DURSUN<sup>2</sup>, Adnan SARI<sup>2</sup>,  
Serap KARASALİHOĞLU<sup>1</sup>, Özer PALA<sup>3</sup>

## ÖZET

*Konjenital (primer) nefrojenik diabetes insipidus (NDI), böbrek tubuluslarının arginin vazopressine (AVP) tam cevapsızlığı ile karakterize, büyümeye yetersizliği ve zihinsel geriliğe yol açabilen nadir kalıtsal (genelikle X'e bağlı resesif) bir hastalıktır.*

*Normal spontan vajinal doğum ile miyadında 3430gr olarak doğan, 10 günlük iken son 2 gündür gelişen kusma, ateş ve letarji yakınmaları ile getirilen erkek bebeğin öyküsünde anneannesinde Diabetes İnsipidus, annesinde gebelik süresince polüuri ve idrar dansitesi düşüklüğü olduğu belirlendi. Olgunun yapılan tetkiklerinde hipernatremi, idrar dansitesinde düşüklük ve plazma AVP düzeyinde artış tespit edildi.*

*Primer Nefrojenik Diabetes İnsipidus tanısı olarak tedavisi düzenlenen olgu nadir görülmeli nedeniyle sunulmuş ve konu literatür ışığında tartışılmıştır.*

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes İnsipidus, yenidoğan, hipernatremik dehidratasyon.

## SUMMARY

### CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

*Congenital (primary) nephrogenic diabetes insipidus is a rare inherited (usually X-linked recessive) disorder characterized by complete tubular unresponsiveness to vasopressin leading occasionally to growth and mental retardation.*

*A term male 10 day old newborn baby weighing 3430 gr delivered by vaginal route presented with vomiting, fever and lethargy of 2-days duration who had a history of Diabetes Insipidus in his grandmother and polyuria and low urine density in his mother during this gestation. Hypernatremia, low urine density, high vasopressin levels was noted on his analysis. He was diagnosed and treated as Primary Nephrogenic Diabetes Insipidus.*

*In this article, we present and review this case in the light of current literature.*

**Key Words:** Diabetes Insipidus, newborn, hypernatremic dehydration.

## GİRİŞ

Konjenital (primer) Nefrojenik Diabetes İnsipidus (NDI), AVP'nin antidiüretik etkisine renal tubuler duyarsızlık ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Vakaların büyük çoğunluğunda sebep AVP V2 reseptör geninde mutasyonlara neden olan X'e bağlı resesif bir bozukluktur (1-3). Genelde AVP'e renal ve ekstrarenal V2 reseptör cevapsızlığı bulunmakla birlikte nadir bazı hastalarda yalnızca renal cevapsızlık saptanmıştır (1,4). V1 reseptör yanı ise normaldir. Diğer vakalarda hastalık otozomal resesif veya dominant özellik taşıır ve toplayıcı duktuslardaki su kanallarını kodlayan aquaporin 2 geninde mutasyonlar saptanmıştır (3,4). Sekonder NDI akut, kronik renal yetmezlik, obstrüktif üropati,

vezikoüreteral reflü, kistik hastalık, intersitisyal nefrit, nefrokalsinozis gibi durumlarda meydana gelen medüller konsantrasyon farkının kaybolmasıyla veya hipokalemİ, hiperkalemİ, lityum, demoksisiklin, metoksifuran, veya metisilin tedavisi gibi sebeplerle oluşan antidiüretik hormonun (ADH) tubullere etkisinin azalmasıyla oluşmaktadır (1,2). Yenidoğan ve süt çocukların klinik görünüm daha büyüklerde nazaran değişiktir ve tanılanması güçtür. Bununla birlikte erken tanı konulup tedaviye başlanması beyinde oluşabilecek komplikasyonları önleyebilmek için gereklidir (1). Yenidoğan Ünitemizde izlediğimiz bir konjenital NDI olgusunu nadir bir hastalık olması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

\* IX.Uluslararası Neonatoloji Kongresi 25-28 Ekim 1998, Mersin'de sunulmuştur.

<sup>1</sup> Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D.

<sup>2</sup> Araş.Gör.Dr., Trakya Ü.Tıp Fak. Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D.

<sup>3</sup> Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D.

## OLGU SUNUMU

10 günlük bir erkek bebek 28.04.1998 tarihinde son 2 gündür gelişen kusma, ateş, ve letarji yakınmaları ile getirildi. Annenin ailenin tek çocuğu olduğu, gebeliği boyunca fakültemiz kadın doğum polikliniği tarafından takip edildiği, poliürik olduğu ve idrar dansitesinin düşük bulunduğu, takiplerinde başka sorunla karşılaşılmadığı ve polihidroamniosunun olmadığı öğrenildi. Gebelikte ilaç kullanımı mevcut değildi. Miyadında normal spontan doğum ile 3430 gr. ağırlığında ve 52 cm. boyunda doğurtulmuş olan olgunun birinci ve beşinci dakika Apgar skorları 9 olarak değerlendirilmiştir. Soygeçmişinde anneannesinin diabetes insipidus tanısı ile 1990 yılında 2 yıl boyunca nazal desmopresin asetat kullandığı ve geçirdiği miyokard enfarktüsü sonrası ilaç kullanımını bıraktığı ve şu an şikayetinin olmadığı belirlendi.

Fizik muayenesinde, genel durumu iyi, yenidoğan refleksleri canlı, beden ısisı  $38^{\circ}\text{C}$  aksiller, yüz ve gövdenin üst bölümünde ikter mevcut idi. Turgorun azalması, mukozaların kuru, göz kürelerinin hafif çöküklüğü dışında diğer sistem bulgularında bir patoloji saptanmadı. Tetkiklerinde, Hb=14,8 gr/dl, Hct=%47, Total biliрубin=9,2 mg/dl, Lök=11200/mm<sup>3</sup>; %36 nötrofil, %64 lenfosit, Plt=246000/mm<sup>3</sup>, BUN=18 mg/dl, Glukoz=54 mg/dl, Na=156 mEq/l, K=4,6 mEq/l, Cl=107 mEq/l, Ca=10,1 mg/dl, plasma osmolalitesi=329 mOsm/kg, idrar dansitesi 1001, 24 saatlik idrarda Ca= 2 mg/dl olarak saptandı. Diğer biyokimyasal parametreleri normal sınırlar içindeydi. T3, T4, TSH normal, TORCH serolojisi negatif, batın ultrasonografisi (USG), kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak değerlendirildi. AVP düzeyi (65 pg/ml; normali: plasma osmolalitesi 295-300 mOsm/kg iken 4-12 pg/ml) yüksek tespit edildi.

Diabetes insipidus ön tanısı ile yenidoğan ünitemize yatırılan hastaya ilk aşamada anne sütü ile beslenme sıklığı artırılarak ve ek olarak 2-3 saat ara ile su verilerek aldığı sıvı artırılmaya çalışıldı. Buna rağmen, ilk gün içinde hipernatremik değerleri düzelmeyen hastaya IV sıvı desteği sağlandı. Kranial MR'ın normal olması, kan AVP düzeyinin yüksek çıkması ve sekonder nefrojenik DI nedenlerinin ekarte edilmesi üzerine, hidrokortiazid 5 mg/kg/gün (20 mg/gün), amilorid 0,5 mg/kg/gün kombinasyonu ile tedaviye başlandı ve hastanın klinik laboratuar değerlerine göre azaltılarak 2 mg/kg/gün tek doz olarak idame ettirildi. Tedavi ile birlikte idrar dansitesi, kan

osmolalitesi, serum Na değerleri, idrar volümü normale dönen bebek yeterli kilo almaya başladı. Anne sütüne ilaveten 3 saat ara ile su verilmesi tavsiye edilerek kontrollere getirilmek üzere taburcu edildi. Olgunun izlemelerinde nörolojik değerlendirilmesi normal sınırlarda olup kontrolleri sürdürülmektedir.

## TARTIŞMA

NDI tanısı hipernatremi, yüksek plazma osmolalitesi, düşük idrar osmolalitesi ve santral DI'tan ayırt edilmesini sağlayan plazma osmolalitesine göre normal veya yüksek plazma AVP düzeyi ile konulmaktadır (1). Bu özellikleri taşıyan olguda öykü ve laboratuar sonuçları ile sekonder NDI nedenlerinin dışlanması ile Konjenital (primer) NDI tanısına varıldı.

Konjenital NDI, genellikle erkek bebekleri şiddetli olarak etkilemeye, kızlarda hastalık çoğu kez gebelik esnasında ortaya çıkan polidipsi, poliüri ve idrar dansitesi düşüklüğü ile seyretmektedir (1,2). Olgumuzun annesinde gebeliği süresince bu tür bir durum saptanmış olması ve anneannenin DI tanısı ile bir süre nazal desmopressin asesat kullanmış olması familyal hastalık olasılığını düşündürmektedir.

Konjenital NDI'nin ilk bulgusu çoğu kez polihidroamnios ve intrauterin poliüri olmaktadır. Doğumdan sonra, anne sütü ile beslenen yenidoğanlar, anne sütünün renal solüt yükü düşük olduğundan, formulayla beslenenlere göre semptomların gelişmesi açısından daha düşük riske sahiptirler. Hastalar oldukça iştahlı bir şekilde emerler fakat sık sık kusarlar (1,2). Anneler genellikle bunu farkederler ve beslenme sonrası su vermek gibi bir alışkanlık edinirler (1). NDI'da klinik görünümü belirlemek üzere gerçekleştirilen 32 vakalık bir seride hastaların %87'sinde ilk bulgular ilk 3 ay içerisinde farkedilmiştir. Bu bulgular, olguların %69'unda ateş, %45'inde iştahsızlık, kusma, ve kabızlık, ve %67'inde büyümeye geriliği olarak saptanmıştır. 21 vakada ilk ay içerisinde artmış susuzluk gözlenmiş, 7'sinde ilk yıl, 4'ünde ise 3. yıl sonuna kadar gözlemlenmemiştir. Su alımının uygun otoregülasyonu 3-5 yaşına kadar oluşmamıştır. Olguların %70'inde ilk 18 ay içerisinde ağır akut dehidratasyon atakları olmuş ve bu epizodlar 4 hastada subdural veya intraventriküler kanamayı indüklemiştir (6).

NDI'da gelişebilen mental retardasyon ve intrakraniyal kalsifikasyonların tekrarlayan hipernatremik epizodlar sonucunda geliştiği

düşünülmekte ve erken tanı ve tedavi ile önleneneceği ileri sürülmektedir (1,2,7). Bununla birlikte, yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada, 17 hastanın 8'inde dikkat bozukluğu ile hiperaktivite, 7'sinde yakın zaman hafızasında düşüklük tespit edilmiş ve NDI'lu hastalarda mental retardasyon prevalansının literatürde öne sürüldenden daha düşük olduğu öne sürülmüştür (8). Olgumuzun takiplerinde DGTT normal olarak değerlendirilmiş olup, uzun dönem etkileri için izlemeleri sürdürilecektir.

NDI'ta saptanan intrakraniyal kalsifikasyonlar simetiktir ve basal ganglionlar ile frontal, temporal, parietal ve oksipital lobların subkortikal bölgelerinde yerlesiktir. Sütçocukluğu dönemindeki hiperosmolalite ataklarının NDI'daki intrakraniyal kalsifikasyonların önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, santral DI'lu hiçbir hastada kalsifikasyon rapor edilmiş olmaması bilinmeyen faktörler olduğunu düşündürmektedir (9). Olgumuzun kraniyal MRG'sinde patoloji saptanmadı.

Hastalığın tedavisinde hedef, idrar çıkışının 2-3 ml/kg/saat, idrar dansitesinin 1010-1020 ve serum sodyumunun 140-145 mEq/L arasında tutmak ve hipertonik dehidratasyon

## KONJENİTAL NEFROJENİK DİABETES İNSİPIDUS

gelişmesini engellemektir (10). Düşük sodyumlu diet ve 2-3 saat aralıklarla su verilmesi önerilmektedir (1,2). Farmakoterapide hidroklortiazid, hidroklortiazid ile amilorid, indometazin, hidroklortiazid ile indometazin gibi çeşitli ilaç ve kombinasyonları tuz kısıtlaması ile birlikte kullanılmaktadır. Bu tedavi sıvı alım ihtiyacını ve kusmayı azaltmaktadır. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri (indometazin), tuzsuz diet ve diüretik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanıma adaydır. Yapılan bir çalışmada hidroklortiazid ve hidroklortiazid ile birlikte indometazin tedavisi arasında bir fark saptanmamış, iki tedavi rejimininde proksimal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu artırarak idrar miktarını azalttıkları gösterilmiştir (11).

Hastamızda sıvı alımını artırarak ve hidroklortiazid 2mg/kg/gün ile amilorid 0,2 mg/kg/gün (tek doz) kullanarak klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelleme ve yeterli büyümeyi sağlayabildik.

Sonuç olarak, bu olgu sunumu yenidoğan döneminde saptanan hipernatremik dehidratasyon ayırıcı tanısında Konjenital Nefrojenik Diabetes İnsipidusun da göz önüne alınması gerektiğini ve erken tanı ve tedavinin morbidite ve mortaliteyi azaltacağını vurgulamaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Perheentupa J: The Neurohypophysis and Water Regulation. Clin. Ped. Endocrinol. 1995; 32:592-604.
- 2- Bergstein JM: Nephrogenic Diabetes Insipidus. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. (Eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 15<sup>th</sup> edit. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996:1510-1511.
- 3- Vargas PR: Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin 2 genes in 12 families with congenital NDI. J. Am. Soc. Nephrol. 1997 :1855-1862.
- 4- Knoers N: A variant of NDI: V2 receptor abnormality restricted to the kidney. Eur. J. Pediatr. 1991; 150 :370-373.
- 5- Morin D: Hereditary NDI. Arch. Pediatr. 1995; 2: 560-567.
- 6- Niaudet P et al: Nephrogenic diabetes insipidus: clinical and pathophysiological aspects. Adv. Nephrol. 1984;13:247-260.
- 7- Tohyama J: Intracranial calcification in siblings with NDI: CT and MRI. Neuroradiology. 1993; 35:553-555.
- 8- Hoekstra JA: Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital NDI. Am. J. Med. Genet. 1996 ; 61:81-88.
- 9- Nozue T: Intracranial calcifications associated with NDI. Pediatr. Nephrol. 1993 ;7:74-76.
- 10- Lugo N: Diagnosis and management algorithm of acute onset of central DI in critically ill children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1997; 10:633-639.
- 11- Jakobsson B: Effect of hydrochlorothiazide, indomethacin treatment on renal function in NDI. Acta. Pediatr. 1994 ;83):522-525.