

KRONİK PYELONEFRİTE SEKONDER BİR NEFROJENİK DİABETES İNSİPIDUS OLGUSU

Dr. Süleyman KALMAN (*), Dr. Faysal GÖK (*), Dr. Erkan DEMİRKAYA (*),
Dr. Erdal GÖKÇAY (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (3) : 287 - 290 (2003)

ÖZET

Vezikoureteral reflü (VUR) nedeniyle gelişen, kronik pyelonefrit veya reflü nefropatisinin hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonları vardır. Burada on altı aylık bir erkek çocukta, kronik pyelonefrite sekonder gelişmiş bir nefrojenik diabetes insipidus (NDI) olgusunun sunumu yapılarak, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında, vezikoureteral reflünün önemi ve reflü nefropatisinde nadir bir komplikasyon olarak NDI vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vezikoureteral Reflü, Kronik Pyelonefrit, Nefrojenik Diabetes Insipidus.

SUMMARY

A Case with Nephrogenic Diabetes Insipidus Secondary to Chronic Pyelonephritis

Chronic pyelonephritis or reflux nephropathy secondary to vesicoureteral reflux (VUR) can lead to serious complications such as hypertension, proteinuria and chronic renal failure. Herein we present a sixteen-month-old boy with nephrogenic diabetes insipidus (NDI) secondary to chronic pyelonephritis and emphasize the importance of VUR in recurrent urinary tract infections and NDI a rare complication of chronic pyelonephritis.

Key Words: Vesicoureteral Reflux, Chronic Pyelonephritis, Nephrogenic Diabetes Insipidus.

GİRİŞ

Nefrojenik diabetes insipidus (NDI), distal nefronun antidiüretik hormona (ADH) duyarlılığı sonucu ortaya çıkan poliüri, polidipsi ve bunlara bağlı semptomlarla karakterize bir sendromdur. Böylece bu antitenin, santral veya nörohormonal DI formlarından ayrı olduğu ortaya konmuştur. Nefrojenik diabetes insipidusta (ADH' a dirençli DI veya diabetes insipidus renalis) etyoloji %90 genetik sebeplere bağlanmakla

birlikte (X-linked veya otozomal resesif), ilaç toksisitesi, juvenil nefronofitizi, amiloidoz ve kronik pyelonefrit gibi sekonder nedenleri de vardır (1,2).

Burada kronik pyelonefrite sekonder bir NDI insipidus olgusu sunularak, çocuklarda kronik pyelonefritin önde gelen nedenlerinden vezikoureteral reflünün (VUR) erken tanısı ve tedavisinin önemi, nadir bir komplikasyon olarak NDI vurgulanmıştır.

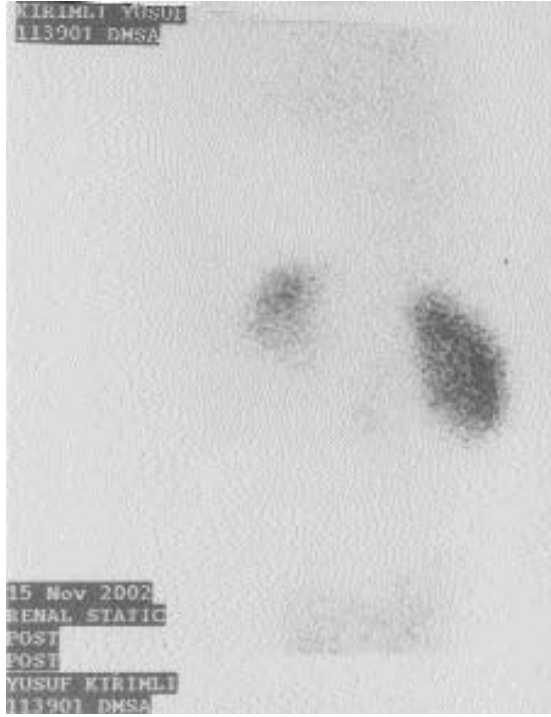
OLGU SUNUMU

On altı aylık erkek hasta, yüksek ateş, çok su içme ve çok idrara çıkma yakınmalarıyla, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalına başvurdu. Anamnezinden sık sık ateşlendiği ve birkaç kez idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla tedavi edildiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba akrabalığı yoktu. Hastanın erkek ikiz kardeşi ve ağabeyi sağlıklı idi. Fizik muayenesinde, genel durumu orta, ateş: 38.5 °C (koltukaltı), boy: 76 cm (%3-10), vücut ağırlığı: 9700 kg (%3-10), kan basıncı: 80/50 mmHg, oral mukoza kuru, deri turgor-tonusu azalmış bulundu. Hasta % 10 dehidrate kabul edilerek rehidrate edildi. Laboratuvar tetkiklerinden, Hb: 10.9 g/dl, lökosit sayısı: 9900 mm³, trombosit sayısı: 437000/ mm³, ardışık idrar analizlerinde dansite 1005-1010 arasında, pH 5-7 arasında, mikroskopide 2-3 lökosit saptandı. İdrar kültüründe üreme olmadı. Hasta rehidrate edildikten sonraki üçüncü gün çalışılan biyokimyasal tetkiklerden üre: 65 mg/dl, kreatinin: 1 mg/dl (0.3-0.7 mg/dl), glukoz: 85 mg/dl, sodyum: 145 mEq/L (138-145 mEq/L), potasyum: 3.7 mEq/L (3.5-5.5 mEq/L), klor: 111 mEq/L (95-107 mEq/L) saptandı. Kan gazı pH: 7.25, HCO₃:14 mEq/L (18-22 mEq/L), kreatinin klerensi: 37 ml/dakika (100-120 ml/dakika), fraksiyone sodyum atılımı (FeNa): 2.8 ve idrar dansiteleri 1005-1008 olarak bulundu. Renal ultrasonografide, bilateral böbrek ekojeniteleri artmış, sağda II. derece, solda III. derece ektazi saptandı. DMSA sintigrafide, sol böbrekte parankimal skar ve atrofi (Resim I.), DTPA sintigrafisinde ise bilateral ekskresyon fonksiyonlarında azalma ve sağ böbrekte %60, sol böbrekte % 40 fonksiyon saptandı. Sistogramda, sağ IV., solda V. derece reflü (Resim II.) saptanan hastaya reflüye yönelik cerrahi girişim uygulandı.

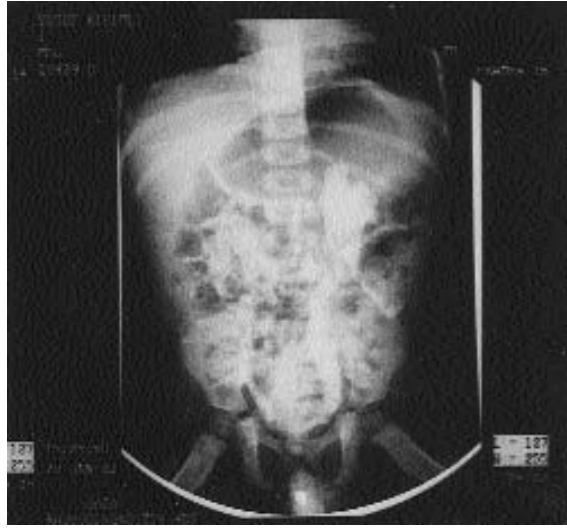
(*) GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Reprint Request : Dr. Süleyman KALMAN, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. 06018 Etlik - ANKARA

Kabul Tarihi : 22.7.2003



Resim - I. DMSA sintigrafide sol böbrekte atrofi ve skar görülmektedir.



Resim II. Voiding sistografide sağda IV. derece VUR (ureterde dilatasyon, renal kalikslerde deformite), solda V. derece VUR (ureterde dilatasyon ve tortiyosite, böbrekte hidronefroz) görülmektedir.

İki ay sonra polidipsi, poliüri (3-3.5 cc/kg/saat) yakınmalarının devam etmesi üzerine, çalışılan serum osmolaritesi 294 mosmol/kg H₂O (275-295), idrar osmolaritesi 180 mosmol/kg H₂O (300-900), serum ADH düzeyi 3 pg/ml (1-5 pg/ml), anyon gap 20 mEq (12±2 mEq) olarak bulundu. Ayrıca dört saatlik su kısıtlaması testi sonucunda, idrar dansitesinde (1005) ve idrar osmolaritesinde (185 mosmol/kg H₂O) artış sağlanamadı. Santral DI ayırıcı tanısı açısından serum ADH düzeyi normal bulunmakla birlikte, tanıyı kesinleştirmek için hastaya 20 mg/m² dozunda desmopressin (ADH'in sentetik analogu) uygulanıp 4 saat süreyle idrar toplanarak bakılan osmolaritede artış gözlenmedi (192 mosmol/kg H₂O). Hastaya kronik pyelonefrite sekonder NDI tanısıyla, hidroklorotiyazid + amilorid (3 mg/kg/gün hidroklorotiyazid dozunda) tedavisi, metabolik asidozunun devam etmesi üzerine, 1 cc/kg/gün Shohl solüsyonu (1 cc'de 1 mEq HCO₃ içeren) ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu profilaksisi için de, 3 mg/kg/gün trimetoprim dozunda trimetoprim-sulfametaksazol tedavileri başlandı. İzleminde hastanın idrar çıkımları 1.5-2 cc/kg/saat arasında, serum kreatinini 1 mg/dl, kreatinin klerensi 40 ml/dk, serum osmolaritesi 290 mosmol / kg H₂O, idrar dansitesi 1010-1015 arasında, idrar osmolaritesi 320 mosmol/kg H₂O olarak bulundu ve idrar yolu enfeksiyonları kontrol altına alındı. Su kısıtlama ve desmopressin testleri ve tedavi sonrası idrar dansite ve osmolariteleri ile serum osmolariteleri Tablo-I'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Vezikoureteral reflüye sekonder kronik pyelonefritin hipertansiyon, proteinüri gibi komplikasyonları yanında ülkemizde, %32.4 oranıyla çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliklerinin ilk nedeni olmak gibi ciddi sonuçları vardır (3).

Nefrojenik DI'nın kongenital formları, X'e bağlı resesif veya otozomal resesif olarak geçmekte, %90 oranında arginin vazopressin gen reseptör 2 (AVPR)'deki mutasyonlarla ortaya çıkmakta, ikinci sıklıkla aquaporin 2 (AQP2) mutasyonu saptanmaktadır. Sekonder nedenler arasında ise, interstisyel nefrit, obstrüktif üropati, renal hipoplazi, orak hücreli anemi, hipokalemi, hiperkalsemi, tetrasiklin ve lityum gibi

TABLO - I
Olgunun Tanısal Testler ve Hidroklorotiyazid Tedavisi Sonrası İdrar ve Serum Osmolarite Sonuçları

| | Su kısıtlama testi öncesi | Su kısıtlama testi sonrası | ADH testi öncesi | ADH testi sonrası | Tedavi sonrası |
|--|---------------------------|----------------------------|------------------|-------------------|----------------|
| İdrar Dansitesi | 1005 | 1005 | 1005 | 1005 | 1010 |
| İdrar Osmolaritesi (mosmol/kg H ₂ O) | 180 | 185 | 190 | 192 | 320 |
| Serum Osmolaritesi (mosmol/kg H ₂ O) | 294 | 320 | 295 | 298 | 290 |
| Plazma ADH (pg/ml) | 3 | - | - | - | - |

ilaçların kullanımı ve kronik pyelonefrit bulunmaktadır (4).

Vezikoureteral reflü, radyolojik olarak renal skarı ve idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların %90'ında saptanmaktadır. Kronik pyelonefrit gelişebilmesi için enfeksiyon ile birlikte intrarenal reflünün de olması gerekmektedir. İntrarenal reflü, bir yandan interstisyel basınç ve ödeme yol açarken, öte yandan tubüler rüptür ve ekstrasvazyona neden olmakta, sonuçta oluşan renal zedelenme de reflü nefropatisine dönüşmektedir. Bu patogenezi sırasında oluşan tubüler etkilenme, idrar konsantrasyon defektleri ve poliüri ile sonuçlanabilmektedir (5).

Anamnezinden bulunduğu merkezde sık sık ateşlendiği, bunların bazılarında idrar yolu enfeksiyonu tanısı alıp, kısa süreli tedaviler aldığı, bol su içtiği öğrenilen hastanın başvuruda %10'un üzerinde dehidratasyona karşın, idrar dansitesinde düşüklük olması renal konsantrasyon defektini destekliyordu. Ayrıca, hasta rehydrate edildikten sonra ve VUR'a yönelik cerrahi girişim sonrasında poliüri, idrar dansite ve osmolaritesinde düşüklük devam etti. Su kısıtlama testi sonucunda, idrar dansite ve osmolaritesinde yükselme olmaması, psikojen polidipsiden çok tanıda diabetes insipidusu destekliyordu. Hastanın özgeçmişi ve klinik bulguları nefrojenik DI desteklemekle birlikte santral DI'dan ayırma amacıyla bakılan plazma ADH düzeyleri normal saptandı. Ek olarak, ADH'in santral analogu olan desmopressinin nazal uygulanması sonucunda da idrar osmolaritesinde değişiklik sağlanamadı. NDI'lu olgularda plazma ADH düzeylerinin normal saptanması santral DI'dan ayırımında önemli bir kriterdir (6). Aynı zamanda DMSA sintigrafide renal parankimal zedelenme görülmesi, dehidratasyon ataklarının başlangıçta prerenal azotemiyi düşündürmesine rağmen, FeNa değerlerinin 2'den büyük olması, renal nedenli sekonder bir patolojiyi destekliyordu.

Hastada, metabolik asidoz olmakla birlikte anyon gap'in yükselmiş bulunması, idrar pH değerlerinin 5.5'un altında da saptanması, rikets ve nefrokalsinozise ilişkin bulgular saptanmaması ile renal tubuler asidozun ayırıcı tanısı yapılıyor, asidozun renal zedelenmeye bağlı olarak ortaya çıkan kronik pyelonefrite sekonder olduğunu destekliyordu.

Diabetes insipidusun her iki tipinde de, hiperkloremi ve hipernatremi gibi elektrolit bozuklukları, tekrarlayan dehidratasyon atakları nedeniyle büyüme-gelişme geriliği, santral sinir sisteminde dehidratasyon ve ödeme bağlı mental gerilik gibi sekeller, ağır olgularda intrakraniyal kalsifikasyon görülebilir (7). Olgumuzda büyüme-gelişme geriliği ve hiperkloremi olmakla birlikte bu tür nörolojik komplikasyonlar saptanmadı.

Bu olgularda, artmış idrar hacminin üriner sistemde oluşturacağı dilatasyon ve tekrarlayan hipertonic dehidratasyon epizodlarının glomerüllerde yaptığı tromboz nedeniyle, oluşabilecek sekellerin önlenmesi tedavinin ana hedefidir (1,6). NDI tedavisinin en önemli bölümünü üriner su kaybının uygun sıvılarla yerine konmasıyla, dehidratasyonun engellenmesi oluşturur. Düşük solütlü diyet ile renal osmolar yük azaltılarak, zorunlu su ekskresyonun azaltılması da önerilen yöntemlerdendir. Bu amaçla, düşük sodyum ve protein önerilirse de, çocuklarda ciddi beslenme yetersizliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır. İlaç tedavisinde ise, tiyazid grubu diüretiklerden, hidroklorotiyazid (2-4 mg/kg/gün) ile günlük idrar volümü %20-50 azaltılabilir. Hidroklorotiyazid, ekstrasellüler volüm kontraksiyonu ve proksimal tubulde sodyum ve su emilimini artırarak etki eder. Ancak hipokalemik yan etkisi nedeniyle, potasyum tutucularla kombine edilmesi gerekir. Tedavide, prostoglandin sentetaz inhibitörleri de kullanılabilir. Ancak, nefrotoksik etkileri nedeniyle pek tercih edilmezler (8). Dolayısıyla, biz hastamızda, hidroklorotiyazid ve amilorid kombinasyonu ile tedaviye başladık.

Sonuç olarak, polidipsi, poliüri, idrar dansite ve osmolaritesinde azalma ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran büyüme ve gelişmesi geri bir hastada, kronik pyelonefrit nedeni olan VUR'un erken tanı ve tedavisi ile böbrek yetmezliği engellenebilir. Reflü nefropatili hastalarda, nadir bir komplikasyon olarak NDI'da hatırla bulundurulması gereken bozukluklardandır.

KAYNAKLAR

1. Knoers, N.V.A.M., Monners, L.A.H.: *Nephrogenic diabetes insipidus*, Eds.: Barrat, T.M, Avner, E.D., Harmon, W.E.: *Pediatric Nephrology*, 4 th edition, Baltimore, Maryland, Lipincott Williams&Wilkins, 1999, p. 583-591.
2. Wigelinkhuizen, J., Wolff, B., Cremin, B.J.: *Nephrogenic diabetes insipidus and obstructive uropathy*. *Am J Dis Child* 126: 398-401, 1973.
3. Şirin, A., Emre, S., Alpay, H., Nayır, A., Bilge, I., Tanman, F.: *Etiology of chronic renal failure in Turkish children*. *Pediatr Nephrol* 9: 549-552, 1995.
4. Deen, P., Knoers, N.: *Vasopressin type-2 receptor and aquaporin-2 water channel mutants in nephrogenic diabetes insipidus*. *Am J Med Sci* 316: 300-9, 1998.
5. Arant, B., S., Jr.: *Vesoureteric reflux and renal injury*. *Am J Dis Kidney* 17: 491-511, 1991.
6. Morin, D., Ignatova, M.: *Nephrogenic diabetes insipidus*, Eds: Cochat, P.: *ESPN Handbook 1st edition*, Lyon, France, Albert-Thomas, 2002, p. 225-229.

7. *Bichet, D.G.: Nephrogenic diabetes insipidus, Eds.: Cameron, J.S., Davison, A.M., Grünfeld J.,P., Kerr, D., Ritz, E.: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 1st edition, Oxford, Oxford Medical Publisher, 1992, p. 789-800.*
8. *Knoers, N., Monnens, L.A.H.: Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. J Pediatr 117: 499-502, 1990.*