

# Distal Renal Tubuler Asidozlu Vakalarımızda Sensorinöral İşitme Kaybı ve ATP6V1B1 Gen Mutasyonu İlişkisi

Melike Zeynep TUĞRUL AKSAKAL \*, Ahmet NAYIR \*\*, Fiona E. KARET \*\*\*

## Distal Renal Tubuler Asidozlu Vakalarımızda Sensorinöral İşitme Kaybı ve ATP6V1B1 Gen Mutasyonu İlişkisi

**Amaç:** Primer distal renal tubuler asidoz (dRTA) ender görülen genetik hastalıklardan biridir. Otozomal resesif primer distal renal asidozlu hastaların büyük çoğunluğunda sensöri-nöral işitme kaybı (SNİK) görülmektedir. ATP6V1B1 genindeki mutasyonların erken başlangıçlı SNİK ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde dRTA tanısı konulan 22 vakada, hastalığın SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığı ile ilişkisini sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Kliniğimizde 1992-2005 yılları arasında dRTA tanısı konulan vakalar yaş, cinsiyet, akraba evliliği öyküsü, SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonu açısından retrospektif olarak incelendi. Nöro-sensoriyal işitme kaybı değerlendirilmesi saf-ses odyogram incelemesi kullanıldı. ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığı araştırıldı. Hastalığın SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığıyla ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** İncelenen 22 dRTA'lı vakanın 11'inde ATP6V1B1, 4'ünde ATP6N1B1 gen mutasyonu bulundu. Gen mutasyonu tespit edilen 15 hastanın 9'unda SNİK tespit edildi. Gen mutasyonu bulunmayan hastaların odyogramlarında SNİK tespit edilmedi.

**Sonuç:** Yaptığımız çalışma dRTA'lı vakalarda SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonu ilişkisini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Distal renal tubuler asidoz, ATP6V1B1 gen mutasyonu, sensöri-nöral işitme kaybı

Çocuk Dergisi 2009; 9(4):172-175

## Sensorineural Hearing Loss in Patients with Distal Renal Tubular Acidosis and Association with Mutations in ATP6V1B1 Gene

**Aim:** Primary distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare genetic disease. Autosomal recessive primary dRTA manifest as sensorineural hearing loss (SNHL). Mutations in ATP6V1B1 are associated with early onset SNHL. We report our cases with dRTA and association of SNHL with having mutations in ATP6V1B1 gene.

**Method:** The records of 22 patients, with dRTA at İstanbul University Pediatric Nephrology Department between 1992 and 2005 were evaluated retrospectively with respect to age, sex, consanguineous, SNHL and ATP6V1B1 gene mutation. Audiogram was used for evaluating SNHL. ATP6V1B1 gene mutation was analyzed. We studied the relationship between dRTA and SNHL with ATP6V1B1 gene mutation.

**Results:** ATP6V1B1 gene mutation was found in 11 patients and ATP6N1B1 mutation in 4 patients. SNHL was detected in 9 patients who had gene mutations. No patient had SNHL who had no gene mutation.

**Conclusion:** Our results support the association between ATP6V1B1 gene mutation and SNHL are associated with dRTA.

**Key words:** Distal renal tubular acidosis, ATP6V1B1 gene mutation, sensorineural hearing loss

J Child 2009; 9(4):172-175

## GİRİŞ

Primer distal renal tubuler asidoz (dRTA) hidrojen

**Alındığı tarih:**

**Kabul tarihi:**

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ass. Dr.

\*\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\* Howard Hughes Medical Institute, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, Boyer Center for Molecular Medicine

iyonlarının distal renal tubuluslardan atılımının bozulmasıyla oluşan metabolik asidoz, alkali idrar, hipotasemi ve hiperkalsiüri ile karakterize genetik bir hastalıktır<sup>(1)</sup>. Klinik olarak gelişme geriliği, poliüri, dehidratasyon, kusma ve hipotoni ile birlikte psikomotor gelişme geriliği görülür. Nefrokalsinoz ve/veya ürolitiazis, hiperkalsiürinin sık komplikasyonu olup, tedavi edilmediği zaman kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir<sup>(2)</sup>. dRTA'un hem otozomal dominant hem de otozomal resesif formları

olmakla beraber sporadik vakalar da görülebilir <sup>(3)</sup>. Otozomal dominant dRTA klor/bikarbonat iyon değiştiricisini kodlayan gendeki mutasyonlarla ilişki-  
lidir <sup>(4)</sup>. Bu hastalar otosomal resesif formu karşılaş-  
tırıldığında daha iyi fenotipe sahip olmakla beraber,  
tanı almamış vakalarda çoğunlukla raşitik görünüm  
saptanır <sup>(3)</sup>. Otozomal resesif dRTA, distal nefron,  
kohlea ve endolenfatik sakta bulunan hidrojen-  
adenosine triphosphatase (ATPase) pompasının alt  
ünitelerindeki mutasyona bağlı gelişir. Etkin hidrojen-  
ATPase aktivitesi normal işitme için gereklidir <sup>(5)</sup>.  
SNİK ve dRTA'lı ailelerin çoğunluğında hidrojen-  
ATPase pompasının B1 alt ünitesini kodlayan  
ATP6V1B1 geninde mutasyon vardır.

dRTA'lı hastalarda işitme kaybının başlama yaşı ve  
ciddiyeti hastadan hastaya değişmekle beraber, biyo-  
kimyasal anormallikler sistemik alkali replasmanla  
düzeltilse bile işitme kaybı ilerleyici ve geri dönü-  
şümsüzdür <sup>(5,6)</sup>.

Bu çalışmanın amacı dRTA'lı vakalarda hastalığın  
SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığı ile ilişki-  
sini sunmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1992-2005 yılları arasında dRTA tanısı  
konulan vakalar çalışmaya alındı. Vakalar; yaş, cinsi-

yet, akraba evliliği öyküsü, NSİK ve ATP6V1B1 gen  
mutasyonu açısından incelendi. Nöro-sensoriyal işit-  
me kaybı değerlendirmesi saf-ses odyogram ince-  
lemesi kullanıldı. Hastaların anne ya da babalarından  
aydınlatılmış onamları alındı. Gen mutasyonunun  
moleküler analizi için hastaların periferik kan örnek-  
lerinden DNA'ları ayrıştırıldı. DNA'larda ATP6V1B1  
gen mutasyonu varlığı Cambridge Institute for  
Medical Research'te araştırıldı. Hastalığın SNİK ve  
ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığıyla ilişkisi değer-  
lendirildi.

## BULGULAR

Toplam 22 dRTA'lı vaka incelendi. Bu 22 vakanın  
tanı yaşı ortalaması 14.6 aydı. Kız/erkek oranı 10/12  
idi. Yirmi iki vakanın 14'ünde akraba evliliği mev-  
cuttu. Toplam 11 vakada ATP6V1B1, 4 vakada  
ATP6N1B gen mutasyonu bulundu.

ATP6V1B1 gen mutasyonu saptanan hastalarda kız/  
erkek oranı 4/7 idi. Yedisinde SNİK tespit edildi.  
Bunlardan 5'inde çok ileri derecede, 3'ünde ileri  
derecede SNİK vardı. Bu vakalarda en erken SNİK 2  
yaşında, en geç 15 yaşında iken tespit edilmişti. Bu 7  
hastanın 3'ünde akraba evliliği mevcuttu. SNİK ve  
ATP6V1B1 gen mutasyonu olan hastalarda kız/erkek  
oranı 4/3'tü.

Tablo 1. dRTA'lı vakaların özellikleri.

Vaka no	Tanı yaşı (ay)	Cinsiyet	Akrabalık	Gen mutasyonu	Odyogramın yapıldığı yaş (yıl)	SNİK	SNİK'nın derecesi
1	12	Kız	Var	ATP6N1B	9	Yok	
2	1	Kız	Var	ATP6N1B	4	Yok	
3	3	Erkek	Yok	ATP6N1B	6	Var	Çok hafif
4	1	Erkek	Var	ATP6N1B	15	Var	Çok ileri
5	14	Kız	Var	Yok	10	Yok	
6	8	Erkek	Var	ATP6V1B1	2	Yok	
7	6	Erkek	Yok	ATP6V1B1	2	Yok	
8	6	Erkek	Var	ATP6V1B1	7	Yok	
9	48	Erkek	Var	ATP6V1B1	15	Var	Çok ileri
10	6	Kız	Yok	ATP6V1B1	10	Var	İleri
11	4	Erkek	Var	ATP6V1B1	8	Yok	
12	42	Kız	Var	ATP6V1B1	4	Var	Çok ileri
13	11	Kız	Var	ATP6V1B1	2	Var	Çok ileri
14	1	Erkek	Var	ATP6V1B1	4	Var	Çok ileri
15	5	Erkek	Yok	ATP6V1B1	7	Var	Çok ileri
16	5	Kız	Yok	ATP6V1B1	15	Var	Çok ileri
17	6	Erkek	Yok	Yok	7	Yok	
18	60	Kız	Var	Yok	13	Yok	
19	3	Kız	Var	Yok	7	Yok	
20	18	Erkek	Yok	Yok	5	Yok	
21	60	Erkek	Var	Yok	3	Yok	
22	6	Kız	Var	Yok	21	Yok	

ATP6N1B gen mutasyonu saptanan 4 vakanın kız/erkek oranı eşitti. Odyogram sonuçlarına göre 2 vaka da SNİK saptandı. Diğerlerinin odyogramı normaldi.

Gen mutasyonu bulunmayan 7 dRTA'lı hastanın yapılan odyogramlarında SNİK tespit edilmedi. (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Böbrekte bulunan H<sup>+</sup>-ATPase pompasının görevi idrarı asidifiye etmek ve kan pH'sını stabilize etmektir. Bu pompa iç kulakta endolenfin iyon dağılımını ve pH'sını ayarlamaya yardımcı olur <sup>(7)</sup>. Endolenf, yüksek K<sup>+</sup> konsantrasyonu ve pozitif potansiyeli ile endokoklear potansiyeli oluşturur ki, bu da sesin oluşturduğu mekanik uyarıyı beyne iletilmek üzere elektriksel uyarıya dönüştüren tüysü hücrelerin aktivasyonu için gereklidir <sup>(8,9)</sup>. İç kulak ve renal tubullerde bulunan pek çok ortak transporter ve kanal nedeniyle bunlardan birinde oluşan anormallik işitme sorunu ve renal tubuler hastalıkların bir arada görülmesine neden olmaktadır. Bu nedenle dRTA dışında Bartter sendromu ve Pendred sendromunda da farklı alt ünitelerdeki defekte bağlı olsa da işitme sorunları ve renal tubuler hastalıklar bir arada görülebilmektedir <sup>(5)</sup>.

Primer dRTA'lı çocukların büyük çoğunluğunda  $\alpha$ -interkala hücrelerin yüzeyinde bulunan H<sup>+</sup>-ATPase proton pompasının fonksiyonunda sorun vardır. Vakuoler H<sup>+</sup>-ATPase pompasının B1 alt ünitesini kodlayan ATP6V1B1 geni 2. kromozomda bulunmaktadır. Renal kollektör tubul ve endolenfatik saktta bulunan bu pompanın işlevini düzenleyen ATP6V1B1 genindeki mutasyon ve dRTA arasındaki ilişki 1967'den beri bilinmektedir <sup>(10)</sup>.

Normal iç kulakta bulunan çeşitli sıvı kompartmanlarının pH değerleri farklılık göstermektedir. Örneğin koklear endolenfin pH'ı 7.4 iken, endolenfatik kesenin pH değeri 6.7 ile 7.1 arasındadır. Bu farklılık uygun işitme için gerekli iyon kanallarının, transporterların ve metabolik enzimlerin aktivasyonu için şarttır. Koklear fonksiyon bozukluklarında, endolenf asidifikasyonunun pH duyarlı kalsiyum selektif TRPV5 ve TRPV6 kanallarının Ca reabsorpsiyonunu engelleyerek endolenfatik Ca konsantrasyonunun artmasına neden olması, pH etkisini indirekt hale

getirebilmektedir.

Farklı metabolik hastalıklardaki işitme kaybının patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik son çalışmalar göstermiştir ki; antioksidan enzimatik sistemlerin fonksiyonundaki azalma ya da bozukluk gap-junction kanallarının negatif regülatörü olan reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olarak koklear hücrelerde yüksek metabolizmaya yol açmaktadır <sup>(8)</sup>.

Kendi vakalarımızda da gördüğümüz bir diğer nokta, aynı gen mutasyonuna sahip olsalar dahi (kardeş olanlar için de geçerli olmak üzere) tüm vakalardaki SNİK başlangıç yaşı, şiddeti ve ilerleyişi farklılıklar gösterebilmektedir. Literatürdeki bir örnekte iki kardeşte aynı gen mutasyonu gösterilmesine rağmen, kardeşlerden birinde ileri derecede SNİK tespit edilirken, erken bikarbonat tedavisi verilen kardeşte işitme normal olarak değerlendirilmiş ve ciddi alkali tedavinin sağırlığı engelleyebileceği bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Diğer yandan endolenfatik sıvının içeriği ve pH'ı, sistemik dolaşımdan ayrı bölümlerin özelleşmiş epitel hücrelerinden ayarlanır. Bu nedenle sistemik alkali tedavinin koklear endolenfi etkileyemeyeceği öngörülebilir. Bu konuyla ilgili tartışmalar devam etmekte olup, dRTA ve SNİK olan vakalarda endolenfin içeriği ve pH'ı ile ilgili bilimsel bilgi bulunmamaktadır <sup>(5,7,12,13)</sup>.

Geniş vestibuler kanal (GVK) sendromu; normal işitme, konjenital tam sağırlık, progresif SNİK, fluktuasyonlu SNİK ya da ani SNİK ile görülebilen iç kulağın yapısal anomalisidir. Tanımı, yazarlara göre farklılıklar göstermekle beraber, anteroposterior uzunluk 1.5 mm ile 2.0 mm'dir. Oluşumunun labirintte fazla endolenf üretimi veya endolenfatik kesedeki fazla volümün emilimindeki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. 2002 yılından sonra yayınlanan birkaç vaka sunumunda dRTA, SNİK ve GVK'ın birlikte görüldüğü yayımlanmış ve bu hastalarda da ATP6V1B1 gen mutasyonu varlığı gösterilmiştir. Bu, hidroelektrik dengesizliğin fetal yaşamda ve postnatal ilk 3-4 yılda vestibüler kanalın anormal gelişimine neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir <sup>(14)</sup>. Kendi çalışmamızda hastalarımızda GVK olup olmadığına bakmadık, ancak başka bir çalışmada serebral manyetik rezonans görüntüleme ile GVK olup olmadığı değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada dRTA'lı vakalarda SNİK ve ATP6V1B1 gen mutasyonunun ilişkisi desteklenmiştir. Ancak, bu vakalarda SNİK'nın şiddeti ve ilerleyişinin farklı olmasının nedeninin daha ileri araştırmalarla incelenmesi ve bu konudaki soruların yanıtlanması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. **Hidalgo RL, Moyano AP, Rodriguez MM, Morales SC.** Distal renal tubuler acidosis with neurosensory deafness. Clinical evolution after 30 years of follow-up. *Nefrologia* 2009; 29(5):499-500.
2. **Rodriguez-Soriano J.** Renal tubuler acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160-70.
3. **Karet FE.** Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2178-184.
4. **LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, et al.** Familial distal renal tubular acidosis with mutations in red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997; 100:1693-707.
5. **Peters TA, Monnens LA, Cremers CW, Curfs JH.** Genetic disorders of transports/ channels in the inner ear and their relation to the kidney. *J Pediatr Nephrol* 2004; 19:1194-201.
6. **Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, et al.** Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39:796-803.
7. **Wangemann P.** Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol* 2006; 576:11-21.
8. **Martinez AD, Acuna R, Figueroa V, Maripillan J, Nicholson B.** Gap-junction channels dysfunction in deafness and hearing loss. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:1-14.
9. **Lang F, Vallon V, Knipper M, Wangemann P.** Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293:1187-208.
10. **Royer P, Broyer M.** L'acidose rénale au cours des tubulopathies congénitales. *Proceedings of Actualites Nephrologiques de l'Hopital Necker*, Flammarion Paris, 1967; pp 73-92.
11. **Gil H, Santos F, Garcia E, Alvarez MV, Ordonez FA, Malaga S, Coto E.** Distal RTA with nerve deafness: clinical spectrum and mutational analysis in five children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:825-8.
12. **Salt AN.** Regulation of endolymphatic fluid volume. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 942:306-12.
13. **Gonzalez-Garcia JA, Ibanez A, Ramirez-Camacho R, Rodriguez A, Garcia-Berrocal JR et al.** Enlarged vestibular aqueduct: looking for genotypic-phenotypic correlations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:971-6.
14. **Berrettini S, Forli F, Franceschini SS, Ravecca F, Massimetti M et al.** Distal renal tubular acidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:385-91.