



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

X-chromosomal rezessiver nephrogener Diabetes insipidus infolge einer Mutation im AVPR2-Gen

Der kongenitale nephrogene Diabetes insipidus (NDI) ist Folge einer Unfähigkeit der Nieren, auf eine Ausschüttung des Hormons Vasopressin (auch als antidiuretisches Hormon (ADH) oder Arginin-Vasopressin (AVP) bekannt) mit einer gesteigerten Reabsorption von Wasser in den Sammelgefäßen zu reagieren. Etwa 90 % der Patienten sind männlichen Geschlechts. Sie leiden an einer X-chromosomal rezessiv vererbten Form der Erkrankung (NDI Typ I), die durch einen Defekt des Vasopressin V2-Rezeptors verursacht ist. Die restlichen 10 % sind von einer autosomal dominanten oder rezessiven Form der Erkrankung betroffen (NDI Typ II), die auf Mutationen im Aquaporin-2-Wasserkanal (AQP2)-Gen auf Chromosom 12q13 zurückzuführen ist. Als Folge des Vasopressin V2-Rezeptor-Defektes verlieren die Nieren ihre Fähigkeit, den Urin durch Wasserentzug zu konzentrieren. Dadurch werden große Mengen hypotonen Urins produziert. Dies führt zur Dehydratation sowie zu Elektrolytstörungen vor allem in Form einer Hybernatriämie und Hyperchlorämie. Hauptsymptome der zumeist bis zum dritten Lebensjahr diagnostizierten Erkrankung sind Erbrechen und Anorexie sowie Fieber und Obstipation. Resultat ist eine Gedeihstörung mit reduziertem Längenwachstum. Die Wasserüberladung kann in seltenen Fällen zu einer Hydronephrose führen. Auch Episoden eines akuten Harnverhalts sind bei Betroffenen aufgetreten. Über 200 unterschiedliche Defekte im AVPR2-Gen sind bislang als kausale Ursache eines NDI Typ I in der Literatur beschrieben worden. Mehr als die Hälfte der Fälle sind Folge von Nukleotidaustauschen, die zu präferentiell in den Transmembran-Regionen lokalisierten Aminosäure-Substitutionen sowie Stopkodon-Mutationen führen. Darüber hinaus sind kleinere Insertionen, Deletionen, kombinierte Deletionen plus Insertionen und Spleißstellen-Mutationen beschrieben worden. Auch größere Deletionen bis hin zum Verlust des kompletten Genlokus sowie komplexe Genrearrangements konnten als Ursache der Erkrankung identifiziert werden. Der Vasopressin V2-Rezeptor gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs), die die größte Proteinfamilie innerhalb der Gruppe der Transmembran-Rezeptoren darstellt und deren Mitglieder sieben Transmembran-Domänen aufweisen. Mehr als 30 verschiedene genetische Erkrankungen werden durch die Mutation eines G-Proteingekoppelten Rezeptors verursacht, so unter anderem die Retinitis pigmentosa (retinaler G-Protein-gekoppelter Rezeptor (RGR)), die familiäre ACTH-Resistenz (ACTH-Rezeptor), die familiäre Wachstumshormon-Defizienz (GHRH-Rezeptor), die hypergonadotrope ovarielle Dysgenese (FSH-Rezeptor), der männliche Pseudohermaphroditismus (LH-Rezeptor), der familiäre Hypothyreoidismus (TSH-Rezeptor) und die familiäre Hypocalcämie ("calcium-sensing receptor" (CASR)).

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe werden die drei Proteinkodierenden Exons des AVPR2-Gens auf Chromosom Xq28 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Lässt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt auch das nichtkodierende Exon 1 analysiert und in einem dritten Schritt mit Hilfe einer "long distance"-PCR der gesamte Genlokus amplifiziert, um auch größere Deletionen zu erfassen.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen