

Zespół Schwartz-Barttera (SIADH) u psów i kotów – zaburzenie endokrynologiczne rzadko rozpoznawane w praktyce weterynaryjnej. Część I

Olga Gójska-Zygnier^{1,2,3}

z Lecznicy Weterynaryjnej Teodor w Warszawie¹, Lecznicy Weterynaryjnej Morskie Oko w Warszawie², Całodobowej Kliniki Weterynaryjnej Elwet w Warszawie³

Schwartz-Bartter syndrome (SIADH) in dogs and cats – an endocrine disorder rarely diagnosed in veterinary practice. Part I

Gójska-Zygnier O.^{1,2,3}, Veterinary Surgery Teodor in Warsaw¹, Veterinary Surgery Morskie Oko in Warsaw², 24-hour Veterinary Clinic Elwet in Warsaw³

Schwartz-Bartter syndrome also known as syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or recently called syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) is an endocrine disorder of sodium and water balance which leads to hyponatremia, hypotonicity of extracellular fluids and impaired urinary dilution as a result of inappropriate vasopressin secretion. The first case report of SIADH was published over 60 years ago. Since that time SIADH was recognized in many patients basing on the criteria established in that first report. Today SIADH in humans is considered as the main cause of hyponatremia in hospitalized patients and one of the main causes of plasma hypoosmolality. Although many studies on SIAD in human medicine, there are only few case descriptions of SIAD in dogs and cats. In the part I of the article mechanism of action of antidiuretic hormone, history of discovery of SIADH, and causes, types and pathogenesis of SIAD are presented.

Keywords: antidiuretic hormone, cat, dog, hyponatremia, plasma hypoosmolality, SIADH, vasopressin.

Zespół Schwartz-Barttera jest endokrynologicznym zaburzeniem równowagi wody i sodu w organizmie prowadzącym do hiponatremii, hipotoniczności płynów zewnątrzkomórkowych oraz zwiększonego zagęszczenia moczu na skutek nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (hormonu antydiuretycznego). W literaturze funkcjonuje również nazwa „zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego” (SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) lub „zespół nieadekwatnej antydiurezy”, określane jako SIAD (syndrome of inappropriate antidiuresis), przy czym SIAD jest pojęciem nieznacznie szerszym niż SIADH, co omówiono w części poświęconej typom SIAD (1, 2, 3). W pierwszej części artykułu zostanie pokrótce omówiony mechanizm działania hormonu antydiuretycznego, historia odkrycia zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, przyczyny i podział SIAD na typy oraz patogenezę tego zespołu.

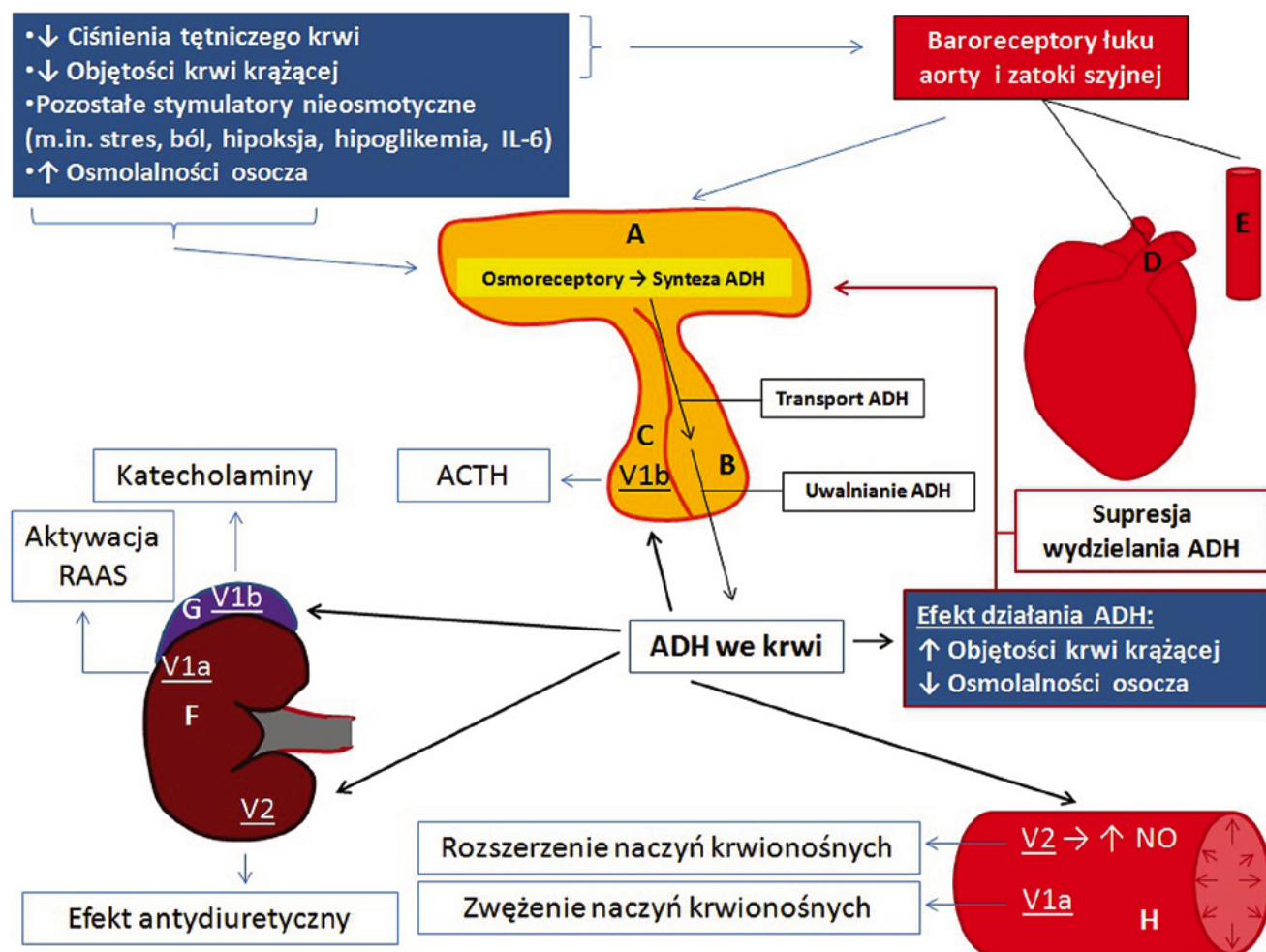
Wazopresyna

Wazopresyna jest składającym się z 9 aminokwasów peptydowym hormonem produkowanym przez neurony podwzgórza jako białkowy prohormon, który transportowany jest przez aksony do tylnego płata

przysadki, gdzie jest magazynowany i skąd wydzielany jest jako aktywny hormon do krwi. Przekształcenie hormonu do postaci aktywnej odbywa się w aksonach komórek syntetyzujących wazopresynę po odłączeniu białka nośnikowego neurofizyny 2 oraz 39-aminokwasowej glikoproteiny nazywanej kopeptyną. Podobnie jak u ludzi i większości ssaków, u psów i kotów w 8. pozycji sekwencji aminokwasowej wazopresyny znajduje się arginina. Dlatego też celem odróżnienia wazopresyny u ludzi, psów i kotów od innych wazopresyn (np. wazopresyna lizynowa u zwierząt z rodziny świniowatych) określana jest ona jako wazopresyna argininowa (AVP – arginine vasopressin), hormon antydiuretyczny (ADH – antidiuretic hormone) lub czasem jako argipresyna (4, 5, 6, 7, 8).

Wazopresyna do krwi uwalniana jest pulsacyjnie, a głównym regulatorem wydzielania ADH jest zmieniająca się osmolalność osocza krwi, na którą największy wpływ ma stężenie we krwi chlorku sodu (**ryc. 1**). Wzrost osmolalności osocza krwi powoduje aktywację osmoreceptorów w podwzgórzu, co prowadzi do wzrostu zarówno bazowego, jak i pulsacyjnego wydzielania wazopresyny. Ponadto, stymulatorami wydzielania ADH są hipowolemia i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz inne stymulatory nieosmotyczne, takie jak: stres, nudności, ból, hipoglikemia, hipoksja, a także interleukina 6, mózgowy peptyd natriuretyczny i oksytocyna (7, 9, 10, 11, 12). Z kolei obniżenie osmolalności osocza oraz picie wody (zwłaszcza schłodzonej), stymulując receptory ustno-gardłowe, hamuje wydzielanie wazopresyny, a produkowany mocz ulega rozcieńczeniu (13, 14, 15).

Hormon antydiuretyczny działa poprzez receptory dla wazopresyny: V1a (określany też jako V1), V1b (określany też jako V3) i receptor V2. Receptor V1a występuje w nerkach (w komórkach części wstępującej pętli nefronu, komórkach kanalików zbiorczych części korowej i rdzeniowej nerki, komórkach płamki gęstej), mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, nadnerczach i mózgu (7, 16). Aktywacja receptora V1a poprzez skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, co wpływa na przepływ krwi przez nerki, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i wydalanie sodu (6, 7, 16). Pobudzenie receptora V1a w komórkach płamki gęstej nefronu oraz w nadnerczach ma udział w aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez zwiększenie produkcji reniny i wydzielania aldosteronu (7). Rola receptora V2b nie jest do końca ustalona. Receptor ten występuje



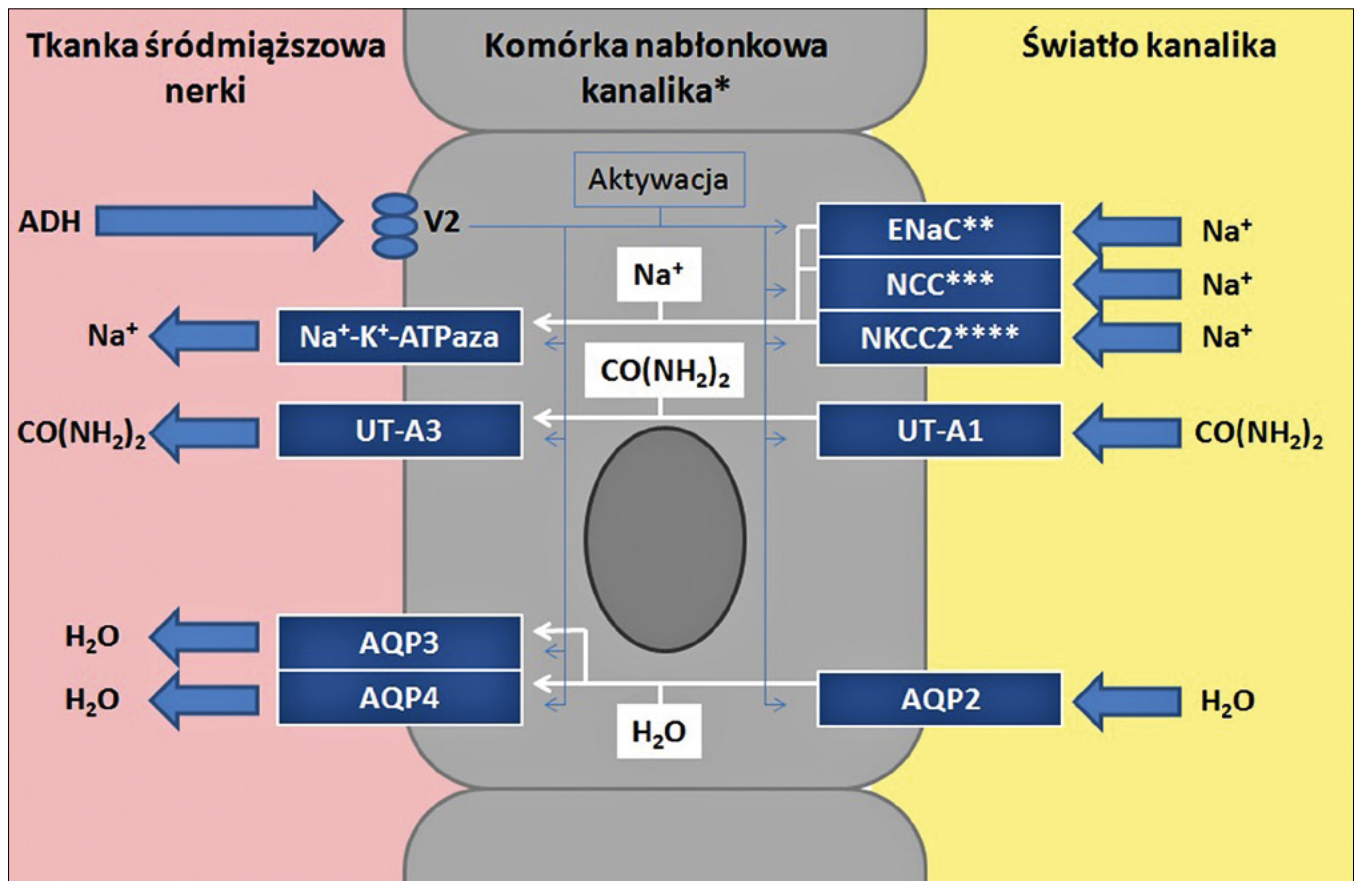
Ryc. 1. Schemat regulacji wydzielania hormonu antydiuretycznego oraz wpływu na receptory dla wazopresyny: A – podwzgórze, B – tylny płat przysadki, C – przedni płat przysadki, D – łuk aorty, E – zatoka szyjna, F – nerka, G – nadnercze, H – naczynia krwionośne, IL-6 – interleukina 6, ADH – hormon antydiuretyczny, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, RAAS – układ renina-angiotensyna aldosteron, NO – tlenek azotu, V1a, V1b, V2 – receptory dla wazopresyny (piśmiennictwo w tekście)

w nerkach, mózgu i nadnerczach, a jego pobudzenie stymuluje wydzielanie ACTH (a co za tym idzie – kortyzolu) i katecholamin, również wpływając na wzrost ciśnienia tętniczego krwi (7, 16). Ponadto, receptory V1a i V1b, występując odpowiednio w wątrobie i trzustce, biorą udział w regulacji poziomu glukozy. Poprzez receptor V1a hormon antydiuretyczny wpływa na glikolizę i glukoneogenezę, natomiast za pośrednictwem receptora V1b ma wpływ na wydzielanie insuliny i glukagonu w zależności od poziomu glikemii. Wazopresyna przy udziale tych receptorów bierze również udział w patogenezie powikłań cukrzycy, kopeptyna natomiast ma najprawdopodobniej udział w rozwoju cukrzycy typu II (16, 17).

Antydiuretyczne działanie wazopresyny odbywa się za pośrednictwem receptora V2 występującego w bardzo wysokiej koncentracji w kanalikach dalszych nefronu oraz kanalikach zbiorczych (7). Receptor V2 odpowiada za antydiuretyczne oraz antynatriuretyczne działanie wazopresyny (18). W nefronie regulacja wydalania sodu odbywa się przy udziale wielu mechanizmów. Większość sodu wchłaniana jest zwrotnie w kanalikach bliższych bez udziału ADH i zależy głównie od filtracji kłębuszkowej. Wazopresyna natomiast, działając poprzez receptory V2 w kanalikach dalszych i zbiorczych, aktywuje błonową pompę

sodowo-potasową ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaza}$), białko NKCC2 (sodium-potassium-chloride cotransporter 2, określane też jako $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{ATPaza}$), kontransporter sodowo-chlorkowy (NCC – sodium-chloride cotransporter) oraz nabłonkowy kanał sodowy (epithelial sodium channel – ENaC), który aktywowany jest również przy udziale aldosteronu (7, 19, 20).

Aktywacja receptora V2 w kanaliku dalszym nefronu i kanaliku zbiorczym prowadzi do aktywacji pompy sodowo-potasowej w podstawno-bocznej błonie komórek nabłonkowych, dzięki czemu dochodzi do aktywnego wyprowadzenia jonów sodu do wnętrza komórki do przestrzeni pozakanalikowej (ryc. 2). Równocześnie poprzez receptor V2 dochodzi do zwiększenia ekspresji białek NKCC2 na powierzchni szczytowej komórek nabłonkowych kanalików dalszych nefronu, za pośrednictwem których jony sodowe i chlorkowe transportowane są z moczu pierwotnego do wnętrza komórek nabłonkowych. W ten sposób dochodzi do wytworzenia gradientu osmotycznego umożliwiającego wchłanianie zwrotne wody. W wytworzeniu gradientu stężeń i resorpcji zwrotnej sodu bierze również udział kotransporter sodowo-chlorkowy znajdujący się w błonie komórkowej szczytowej części komórek nabłonkowych kanalików dalszych. Z kolei nabłonkowe kanały sodowe znajdują się w błonie szczytowej



Ryc. 2. Uproszczony schemat efektu działania wazopresyny na receptor V2 w komórkach nabłonkowych kanalika dalszego nefronu i cewki zbiorczej:

ADH – wazopresyna, V2 – receptor V2 dla wazopresyny, Na⁺-K⁺-ATPaza – pompa sodowo-potasowa, ENaC – nabłonkowy kanał sodowy, NCC – kotransporter sodowo-chlorkowy, NKCC2 – kotransporter sodowo-potasowo-chlorkowy 2, UT-A1 – transporter mocznikowy A1, UT-A3 – transporter mocznikowy A3, AQP2 – akwaporyna 2, AQP3 – akwaporyna 3, AQP4 – akwaporyna 4. *Komórka nabłonkowa w kanaliku dalszym nefronu lub kanaliku zbiorczym.

ENaC zlokalizowany w komórkach nabłonkowych końcowej części kanalika dalszego nefronu oraz w kanaliku zbiorczym. *NCC zlokalizowany w komórkach nabłonkowych końcowej części kanalika dalszego nefronu. ****NKCC2 zlokalizowany w komórkach nabłonkowych początkowej części kanalika dalszego nefronu tj. grubej części wstępującej pętli Henlego (piśmiennictwo w tekście)

komórek nabłonkowych końcowej części kanalików dalszych nefronu oraz kanalików zbiorczych. Ich aktywacja za pośrednictwem receptorów V2 prowadzi podobnie jak w przypadku białka NKCC2 oraz kotransportera sodowo-chlorkowego do zwiększenia resorpcji zwrotnej sodu (6, 7, 18). Uzyskane w ten sposób różnice w osmolalności moczu pierwotnego i miąższu rdzenia nerki umożliwiają resorpcję zwrotną wody, a co za tym idzie – zagęszczenie moczu. Podsumowując, wpływ wazopresyny na wydalanie i resorpcję sodu można stwierdzić, że ADH poprzez receptory V1a działa natriuretycznie, natomiast poprzez receptory V2 działa antynatriuretycznie (18).

Jak już wcześniej wspomniano, receptor V2 odgrywa istotną rolę w regulacji resorpcji wody. Aktywacja receptora V2 w kanaliku dalszym nefronu i w kanalikach zbiorczych prowadzi do przeniesienia na ich powierzchni wewnątrz komórek nabłonkowych na ich powierzchnię szczytową akwaporyny 2. Akwaporyna 2 jest białkiem błonowym odgrywającym rolę kanału błonowego uczestniczącego w transporcie wody ze światła kanalików nerkowych do wnętrza komórek nabłonkowych, skąd następnie woda przenoszona jest do miąższu nerek za pośrednictwem akwaporyn 3 i 4 znajdujących się w podstawno-bocznej błonie komórek nabłonkowych (ryc. 2). A zatem zatrzymywanie przez

organizm wody oraz zagęszczanie moczu na skutek działania wazopresyny następuje nie tylko w wyniku przechodzenia wody za wchłanianym zwrotnie sodem, ale również na skutek resorpcji zwrotnej samej wody (7, 18). Po ustąpieniu działania wazopresyny kanały akwaporynowe przemieszczane są z powrotem do wnętrza komórki, w wyniku czego dochodzi do znacznej redukcji przepuszczalności wody w kanalikach zbiorczych i kanalikach dalszych nefronu (7, 9). Oprócz akwaporyn 2, 3 i 4 u ssaków dotychczas zidentyfikowano jeszcze 10 innych akwaporyn występujących w różnych tkankach i narządach oznaczanych jako AQP z numerami od 0 do 12, z czego w nerkach zlokalizowanych jest 8 z nich (AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, AQP8, AQP11). Przykładowo akwaporyna 1 występuje na szczytowej błonie komórek nabłonkowych kanalika bliższego nefronu i części zstępującej pętli Henlego, biorąc udział w resorpcji wody w początkowej części nefronu, natomiast akwaporyna 6 zlokalizowana jest wewnątrzkomórkowo w kanalikach zbiorczych kory i rdzenia nerki, i podobnie jak AQP8 i AQP11 najprawdopodobniej nie odgrywa roli w transporcie wody (21). Spośród 8 akwaporyn występujących na terenie nerek w resorpcji wody biorą udział AQP1, AQP2, AQP3 i AQP4, natomiast spośród nich jedynie ekspresja akwaporyn AQP2,

AQP3 i AQP4 regulowana jest przy udziale wazopresyny (22, 23).

Na wchłanianie zwrotne wody mają również wpływ błonowe transportery mocznikowe (UT-A1 i UT-A3), których ekspresja zwiększa się na szczytowej powierzchni (UT-A1) i błonie podstawno-bocznej (UT-A3) komórek nabłonkowych kanalików zbiorczych w rdzeniu nerki na skutek działania wazopresyny na receptory V2. Transportery mocznikowe w zasadzie są kanałami błonowymi, za pośrednictwem których mocznik, przechodząc ze światła kanalików zbiorczych do miąższu nerki, zwiększa jego osmolalność, a co za tym idzie, nasila transport osmotyczny wody do miąższu nerki (7, 18). Omawiając rolę receptorów dla wazopresyny, warto również wspomnieć, że receptory V2 obecne są też w komórkach śródbłonna naczyń, gdzie aktywacja receptora V2 stymuluje syntezę i uwalnianie tlenu azotu powodującego rozszerzenie naczyń krwionośnych (7).

Efekt działania wazopresyny na wydalanie sodu jest wypadkową działania tego hormonu na receptory V1 i V2 oraz stopnia nawodnienia organizmu. Efekt antydiuretyczny wazopresyny jest natychmiastowy, natomiast efekt natriuretyczny wazopresyny pojawia się z opóźnieniem. W przypadku odwodnienia i euwolemii wazopresyna obniża wydalanie sodu z organizmu. Z kolei w przypadku hiperwolemii wazopresyna powoduje zwiększenie wydalania sodu wraz z moczem, a efekt antynatriuretyczny (działanie na receptory V2), nawet gdy występuje, maskowany jest przez antydiurezę z równoczesnym efektem natriuretycznym przy udziale receptorów V1 (18).

Zespół nieadekwatnej antydiurezy u ludzi

Po raz pierwszy zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny został opisany w październiku 1957 r. przez Schwartza i wsp. (24) u dwóch pacjentów z rakiem oskrzeli, diagnozowanych i leczonych w latach 1955–1956, u których rozwinęła się z nieznanymi wtedy przyczynami hiponatremia na skutek – jak się początkowo wydawało – niezdolności nerek do zatrzymywania sodu. Pierwszy pacjent prowadzony był przez zespół z New England Medical Center (Boston, Massachusetts) pod przewodnictwem jednego z amerykańskich pionierów nefrologii dr. Williama Benjamina Schwartza (1922–2009), natomiast drugi pacjent diagnozowany i leczony był przez amerykańskiego endokrynologa dr. Frederica Crosby'ego Barttera (1914–1983) z National Institutes of Health (Bethesda, Maryland). W obydwu przypadkach stwierdzono obniżenie stężenia jonów sodu oraz mocznika we krwi oraz wzrost stężenia sodu w moczu. Ciśnienie tętnicze krwi u obu pacjentów było prawidłowe. Nie stwierdzono u nich również żadnych obrzęków. Szczegółowe badania nie wykazały zaburzeń funkcjonowania nerek i nadnerczy, natomiast suplementacja sodu powodowała jedynie przejściowy wzrost stężenia jonów sodu w surowicy. Niezależnie od siebie dr Bartter oraz dr Schwartz ze swoim zespołem zaczęli podejrzewać wpływ wazopresyny na rozwój hiponatremii, stwierdzając, że przez cały okres hospitalizacji pacjentów mocz pozostawał hipertoniczny w porównaniu do osocza krwi.

Ponadto, ograniczenie podaży płynów spowodowało stopniowy wzrost stężenia sodu w surowicy krwi oraz spadek masy ciała, natomiast powrót do przyjmowania płynów ad libitum ponownie doprowadził do wzrostu masy ciała oraz hiponatremii, co również wskazywało na wpływ hormonu antydiuretycznego na rozcieńczenie osocza skutkujące hiponatremią. Autorzy pracy zwrócili również uwagę na podobieństwo gospodarki wodno-sodowej w opisanych dwóch przypadkach do wyników eksperymentu przeprowadzonego w 1953 r., w którym m.in. u 4 zdrowych osób stosowano domięśniowo preparat Pitressin® zawierający wtedy ekstrakt z tylnego płata przysadki; obecnie preparat ten zawiera syntetyczną wazopresynę (24, 25, 26). Według Schwartza i wsp. (24) w opublikowanych wcześniej kilku przypadkach klinicznych pacjentów z gruźlicą i zapaleniem opon mózgowych oraz równoczesną hiponatremią nieznanego tła najprawdopodobniej również doszło do rozwoju SIADH.

Na początku XXI w. publikacja Schwartza i wsp. (24) uznana została za kamień milowy w nefrologii (a według niektórych naukowców w całej medycynie), a jej przedruk wraz z komentarzami dr. Schwartza oraz amerykańskiego endokrynologa Josepha G. Verbalisa ukazał się w 2001 r. na łamach czasopisma *Journal of the American Society of Nephrology* w dziale Milestones in Nephrology (25). Po latach dr Schwartz zwrócił uwagę na fakt, że w latach 50. XX w. nie było możliwości oznaczenia stężenia wazopresyny w praktyce klinicznej, jednakże – jak się później okazało – w rozpoznaniu SIADH nie jest konieczne oznaczenie stężenia tego hormonu, gdyż nie musi być wcale zwiększone jego wydzielanie, a jedynie wymagana jest jego obecność we krwi, natomiast ustalone w publikacji z 1957 r. kryteria rozpoznania SIADH obowiązują do dnia dzisiejszego (25).

Przyczyny SIADH

Obecnie SIADH u ludzi uznawany jest za jedną z najczęstszych przyczyn hipoosmolalności płynów zewnątrzkomórkowych oraz za najczęstszą przyczynę hiponatremii u hospitalizowanych pacjentów (1, 2, 12). Zespół ten ze względu na etiologię dzieli się na 3 klasy, takie jak: SIADH egzogenny, SIADH endogenny oraz SIADH idiopatyczny. Zespół egzogenny rozwija się na skutek stosowania u pacjentów hormonu antydiuretycznego lub jego analogów. Przyczyna zespołu idiopatycznego jest oczywiście nieznaną. Natomiast SIADH endogenny spowodowany może być zwiększoną podwzgórzową produkcją ADH, ektopową produkcją wazopresyny w przebiegu chorób nowotworowych oraz potencjalizacją działania ADH (wzrost ekspresji akwaporyn w kanalikach zbiorczych nerek – wzrost względnej wrażliwości nerek na wazopresynę) przez niektóre leki, takie jak: pochodne sulfonilomocznika (tolbutamid i chlorpropamid), pochodna dibenzozepiny (karbamazepina) oraz cyklofosfamid (3). Wzrost wydzielania wazopresyny i rozwój SIADH spowodowany może być również zażyciem wpływającego na wzrost pragnienia narkotyku, 3,4-metylenodioxymetamfetaminy, znanego jako MDMA lub „ecstasy”, będącego agonistą serotoniny, która ma udział

w stymulacji wydzielania wazopresyny (27, 28). Ponadto, do zespołu endogennego zaliczany jest również SIAD nefrogenny spełniający kryteria SIADH, w przebiegu którego jednak nie wykrywano nawet najmniejszych stężeń wazopresyny, stąd nazwa „zespół nieadekwatnej antydiurezy” (syndrome of inappropriate antidiuresis – SIAD). Nefrogenny SIAD spowodowany jest mutacją genu receptora V2 dla wazopresyny występującego w kanalikach zbiorczych nerek, powodującą jego stałą aktywację, a co za tym idzie – nerki zatrzymują wodę tak samo jak w przypadku działania na nie hormonu antydiuretycznego (3, 29).

U ludzi zespół Schwartz-Barttera występuje w przebiegu chorób takich jak: choroby nowotworowe (rak płuc i oskrzeli, przewodu pokarmowego, trzustki, dróg moczowo-płciowych oraz mięsaki, chłoniaki i międzybłoniaki), choroby płuc (gruźlica, zakażenia bakteriami z rodzajów *Mycoplasma* i *Legionella*), zmiany patologiczne wewnątrzczaszkowe (guzy, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych, krwotoki i ropnie wewnątrzczaszkowe oraz urazy mechaniczne) oraz choroby zakaźne (zespół nabytego niedoboru odporności, gruźlica i malaria). SIADH występować może również u ludzi z zespołem Guillaina-Barrégo (ostra słabość mięśniowa na skutek wielokorzeniowego zapalenia demielinizacyjnego o podłożu immunologicznym) oraz u osób ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto, zespół Schwartz-Barttera może rozwinąć się w przypadku silnego bólu (zwłaszcza pooperacyjnego), silnych nudności i wymiotów oraz stresu (1, 3, 30).

Podział SIAD na typy

W medycynie człowieka wyróżnia się 4 typy SIAD, które oznaczone są literami od A do D. Typy A, B i C nadal mogą być określane klasycznie jako SIADH, natomiast typ D określane jest jako SIAD, ze względu na brak bazowego wydzielania wazopresyny. W pierwszych trzech typach istnieją różnice w wydzielaniu hormonu antydiuretycznego. Najczęstszym typem jest typ A, w przebiegu którego ADH wydzielany jest ektopowo przez aktywny hormonalnie nowotwór niezależnie od osmolalności płynów zewnątrzkomórkowych. W tym typie nie ma żadnej korelacji pomiędzy stężeniem w osoczu krwi wazopresyny, a jego osmolalnością, w związku z czym SIADH typu A może doprowadzić do ciężkiej hiponatremii. Typ B również występuje u ludzi często i najprawdopodobniej jest związany z upośledzeniem przysadkowej osmoregulacji, choć uważa się, że również może towarzyszyć niektórym nowotworom. Osocze stężenie wazopresyny w tym typie również jest wysokie (choć niższe niż w typie A), jednakże wydzielanie ADH jest hamowane przewodnictwem organizmu i niską osmolalnością osocza. Kolejnym, rzadko jednak stwierdzanym typem SIADH, jest typ C, w którym najprawdopodobniej dochodzi do upośledzenia funkcji podwzgórzowych neuronów hamujących wydzielanie wazopresyny, co prowadzi do stałego wydzielania ADH na niskim poziomie. Rzadko występujący SIAD typu D, o czym już wcześniej wspomniano, jest nefrogenną postacią SIAD (NSIAD) rozwijającą się na skutek mutacji genu AVPR2 dla receptora V2, powodującą jego

stałą aktywację. Według niektórych źródeł SIAD typu D może być spowodowany również mutacjami genu dla akwaporyny 2. W tym typie wazopresyna wykrywana jest we krwi jedynie po infuzji roztworów hipertonicznych (1, 3, 31).

Patogeneza

SIADH prowadzi do zwiększenia ilości wody w organizmie, co spowodowane jest przekroczeniem możliwości nerek do rozcieńczenia moczu względem przyjmowanych płynów przy niewłaściwym wydzielaniu wazopresyny. Równocześnie wzrost objętości płynów przestrzeni pozakomórkowej stymuluje wydzielanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (obniżającego ciśnienie krwi i zwiększającego wydalanie sodu) oraz ogranicza wydzielanie aldosteronu, co ma na celu utrzymanie normowolemii, prowadzi jednak do pogłębienia strat sodu wraz z moczem, a co za tym idzie – pogłębienia hiponatremii i hipotonii (3, 12, 32, 33). Według niektórych źródeł w przebiegu SIADH wzrasta również wydzielanie mózgowego peptydu natriuretycznego, który również zwiększa wydalanie sodu wraz z moczem (34). Ponadto, jak już wcześniej wspomniano, wazopresyna za pośrednictwem receptora V1a, prowadząc do skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, co z kolei zwiększa przepływ krwi przez nerki i zwiększa wydalanie sodu w kanaliku bliższym, pogłębiając w ten sposób natriurezę (6, 7, 16). Hiponatremia i związane z nią obniżenie osmolalności płynów zewnątrzkomórkowych prowadzi do przechodzenia wody do komórek celem utrzymania równowagi stężeń osmotycznych, co z kolei prowadzi do obrzęku komórek, na który najbardziej wrażliwe są komórki mózgu – ze względu na ograniczoną przestrzeń wewnątrzczaszkową (11). Organizm wytwarza jednak 2 mechanizmy ograniczające negatywne skutki SIADH i hiponatremii. Pierwszy z nich jest zjawiskiem nazywanym ucieczką z antydiurezy polegającym na rozwoju częściowej oporności nerek na działanie wazopresyny. W zjawisku tym dochodzi do paradoksu, w którym przewlekła nadmierna stymulacja receptora V2 powoduje obniżenie ekspresji tego receptora na powierzchni podstawno-bocznej komórek nabłonkowych kanalików nerkowych oraz obniżenie ekspresji akwaporyny 2 na szczytowej błonie komórek nabłonkowych (3). Drugi mechanizm z kolei ma na celu ochronę mózgu przed obrzękiem. Na początku dochodzi tu do przechodzenia płynu śródmiąższowego wraz z sodem do płynu mózgowo-rdzeniowego, a w konsekwencji do usuwania elektrolitów z wnętrza komórek nerwowych do przestrzeni pozakomórkowej. Ponadto, po usunięciu elektrolitów z komórek usuwane są substancje organiczne aktywne osmotycznie, takie jak: kreatyna, tauryna, glutaminian, kwas γ -aminomasłowy, mio-inozytol, N-acetyloasparginian, fosfoetanolamina. W ten sposób obniżenie osmolalności komórek mózgu chroni je przed przewodnictwem i obrzękiem (1, 11).

SIADH u ludzi w większości przypadków przebiega bezobjawowo lub objawy są bardzo subtelnie wyrażone. Wystąpienie objawów zespołu Schwartz-Barttera

zależy od szybkości rozwoju oraz stopnia nasilenia hiponatremii. Szybki rozwój znacznej hiponatremii (poniżej 48 h) nie daje czasu na uruchomienie mechanizmu chroniącego mózg przed obrzękiem, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego i w skrajnych przypadkach może doprowadzić do przemieszczenia części mózgu poza czaszkę i jego wklonowania (11). Ostre obniżenie stężenia sodu w surowicy poniżej 125 mEq/l objawia się słabością, apatią, bólem głowy, nudnościami i wymiotami. Mogą również wystąpić halucynacje i nietrzymanie moczu. W przypadku znacznej ostrej hiponatremii (stężenie sodu w surowicy <115 mEq/l) dochodzić może do zaburzeń świadomości, drgawek, śpiączki, zatrzymania oddechu i śmierci (1, 3, 12). Jednakże nawet łagodna hiponatremia prowadzić może u ludzi do wystąpienia objawów klinicznych, takich jak obniżenie funkcji poznawczych, zaburzenia chodu, bólu brzucha i uczucie zmęczenia (1, 11, 35). Ponadto, u starszych osób wykazano związek pomiędzy hiponatremią a osteoporozą (36). W wielu przypadkach jednak nie występują żadne znaczące objawy kliniczne (z wyjątkiem zwiększonego pragnienia czy problemów z koncentracją) ze względu na przewlekłą formę SIADH i uruchomienie mechanizmów ograniczających negatywne skutki tego zespołu (nawet w przypadku znacznej hiponatremii), natomiast dobowy pobór sodu pokrywa się z jego dobowym wydalaniem wraz z moczem (1, 11).

Podsumowanie

Prezentowany artykuł stanowi rozwinięty wstęp do właściwego przedstawienia SIADH u psów i kotów, którego treść znajdzie się w drugiej części publikacji. Tak obszerny wstęp stanowiący odrębny artykuł jest niezbędny ze względu na niewielką liczbę opisanych dotychczas przypadków zespołu nieadekwatnej antydiurezy u psów i kotów. W drugiej części artykułu omówione zostaną dotychczas stwierdzone przypadki w praktyce weterynaryjnej małych zwierząt (kilkanaście u psów i zaledwie trzy u kotów) wraz z krytyczną oceną niektórych diagnoz. Ponadto przedstawione zostaną objawy kliniczne SIADH u zwierząt, kryteria rozpoznania tego zespołu oraz leczenie i związane z nim ryzyko.

Piśmiennictwo

- Hannon M.J., Thompson C.J.: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur. J. Endocrinol.* 2010, **162**, S5–S12.
- Decaux G., Musch W.L.: Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, **3**, 1175–1184.
- Esposito P., Piotti G., Bianzina S., Malul Y., Dal Canton A.: The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. *Nephron Clin. Pract.* 2011, **119**, c62–c73.
- Dünser M.W., Wenzel V., Mayr A.J., Hasibeder W.R.: Management of Vasodilatory Shock: Defining the Role of Arginine Vasopressin. *Drugs* 2003, **63**, 237–256.
- Greco D.S., Stabenfeldt G.H.: The Endocrine System. W: Cunningham J.G., Klein B.G.: *Textbook of Veterinary Physiology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2007, 410–427.
- Knepper M.A., Kwon T.H., Nielsen S.: Molecular Physiology of Water Balance. *N. Engl. J. Med.* 2015, **372**, 1349–1358.
- Kortenoeven M.L., Pedersen N.B., Rosenbaek L.L., Fenton R.A.: Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *American Journal of Physiology. Renal Physiol.* 2015, **309**, F280–F299.
- Reimers T.J.: The Pituitary Gland. W: Pineda M.H., Dooley M.P.: *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 5th ed. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, 2003, 17–34.
- Meij B.P., Kooistra H.S., Rijnberk A.: Hypothalamus-Pituitary System. W: Rijnberk A., Kooistra H.S.: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text*. 2nd ed. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 2010, 13–54.
- Bankir L., Bichet D.G., Morgenthaler N.G.: Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J. Intern. Med.* 2017, **282**, 284–297.
- Krysiak R., Okopień B.: Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. *Przegl. Lek.* 2014, **71**, 277–285.
- Vantghem M.C., Balavoine A.S., Wémeau J.L., Douillard C.: Hyponatremia and antidiuresis syndrome. *Ann. d'Endocrinol. (Paris)*, 2011, **72**, 500–512.
- Bichet D.G.: Vasopressin and the Regulation of Thirst. *Ann. Nutr. Metab.* 2018, **72** (suppl 2), 3–7.
- James K.M.: Hyponatremia, SIADH, and Renal Salt Wasting. W: Rand J.: *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. 1st ed. Wiley-Blackwell, Ames, 2013, 458–466.
- Salata R.A., Verbalis J.G., Robinson A.G.: Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987, **65**, 561–567.
- Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroshima M., Nonoguchi H., Tanoue A.: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 2012, **92**, 1813–1864.
- Muscogiuiri G., Barrea L., Annunziata G., Vecchiarelli M., Orio F., Di Somma C., Colao A., Savastano S.: Water intake keeps type 2 diabetes away? Focus on copeptin. *Endocrine* 2018, **62**, 292–298.
- Stockand J. D.: Vasopressin regulation of renal sodium excretion. *Kidney Int.* 2010, **78**, 849–856.
- Hyla-Klekt L., Kokot F.: Nerkowa regulacja gospodarki sodowej. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2010, **14**, 59–62.
- Palmer L.G., Schnermann J.: Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, **10**, 676–687.
- Kortenoeven M.L.A., Fenton R.A.: Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys. Acta* 2014, **1840**, 1533–1549.
- Ikedo M., Matsuzaki T.: Regulation of Aquaporins by Vasopressin in the Kidney. *Vitam. Hormon.* 2015, **98**, 307–337.
- Radin M.J., Yu M.-J., Stoeckl L., Miller R.L., Hoffert J.D., Frokiaer J., Pisitkun T., Knepper M.A.: Aquaporin-2 regulation in health and disease. *Vet. Clin. Pathol.* 2012, **41**, 455–470.
- Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C.: A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Am. J. Med.* 1957, **23**, 529–542.
- Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C.: A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, **12**, 2860–2870.
- Leaf A., Bartter F.C., Santos R.F., Wrong O.: Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J. Clin. Invest.* 1953, **32**, 868–878.
- Campbell G.A., Rosner M.H.: The Agony of Ecstasy: MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) and the Kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, **3**, 1852–1860.
- Traub S.J., Hoffman R.S., Nelson L.S.: The "Ecstasy" Hangover: Hyponatremia Due to 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *J. Urban Health* 2002, **79**, 549–555.
- Feldman B.J., Rosenthal S.M., Vargas G.A., Fenwick R.G., Huang E.A., Matsuda-Abedini M., Lustig R.H., Mathias R.S., Portale A.A., Miller W.L., Gitelman S.E.: Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N. Engl. J. Med.* 2005, **352**, 1884–1890.
- Holst E.G., Hemmer C.J., Kern P., Dietrich M.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia in severe falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994, **50**, 602–607.
- Robertson G.L.: Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am. J. Med.* 2006, **119**, Suppl 1, S36–S42.
- Cogan E., Debieve M.-F., Peppersack T., Abramow M.: Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am. J. Med.* 1988, **84**, 409–418.
- Jerczyńska H., Pawłowska Z.: Peptydy natriuretyczne – ich receptory i rola w układzie krążenia. *Post. Bioch.* 2008, **54**, 35–42.
- Holm E.A., Bie P., Ottesen M., Ødum L., Jespersen B.: Diagnosis of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *South. Med. J.* 2009, **102**, 380–384.
- Kyriacou A., Zavros G.: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Old topic, new perspectives. *Arch. Hellen. Med.* 2018, **35**, 842–847.
- Murthy K., Ondrey G.J., Malkani N., Raman G., Hodge M.B., Marcantonio A.J., Verbalis J.G.: The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Pract.* 2019, **25**, 366–378.

Dr Olga Gójska-Zygner, e-mail: olgazygner@yahoo.pl