

Етиология на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДХ)

Д-р Атанаска Еленкова

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Синдромът на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДХ) се характеризира със следната констелация: хипонатриемия (<130 mmol/l), хипоосмолалитет (<270 mosm/kg), повишен уринен осмолалитет, несъответен на плазмения, натриуреза > 20 mmol/L, нормален киселинно-основен и калиев баланс и трайно негативен клирънс на свободната вода.² Тези нарушения обикновено се съчетават с ниска серумна концентрация на пикочна киселина, креатинин и общ белтък. В основата на синдрома е неадекватно повишената продукция и секреция на антидиуретичен хормон (АДХ). Основен лабораторен белег е хипонатриемията, която първоначално е резултат на увеличаване екстрацелуларен обем. Синдромът се разгръща при повишен прием на течности. Ако дневният внос е нормален (пог 2 l), водният баланс се поддържа чрез излъчване на вода през бъбреците и кожата. При повишен внос на течности обаче не настъпва очакваното повишаване на диурезата, тъй като секрецията на АДХ не се потиска и, въпреки понижението на плазмения осмолалитет, настъпва прогресивна водна задръжка. Липсата на оточи се обяснява с отключване на т. нар. „феномен на излъчването“ от действието на АДХ, който включва следните 3 механизма:

1. пресорна натриуреза;
2. намалена натриева реабсорбция на ниво проксимален тубул;

3. потискане на РААС от хроничната хиперволемиа. В резултат на този феномен благоприятно се повлиява хиперволемиата, но се задълбочават хипонатриемията и хипоосмолалитетата.

Етиология

Синдромът на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДХ) е полиетиологичен синдром, който може да се дължи на следните причини:

Заболявания на централната нервна система

Много заболявания, засягащи ЦНС, като инфекции (менингити, енцефалити, мозъчен абсцес), травми, мозъчно-съдови инциденти (инсулт, интракраниален и субарахноидален кръвоизлив), церебрални тумори може да предизвикат СНАДХ посредством повишено освобождаване на АДХ. Характерната констелация на СНАДХ може да бъде наблюда-

Дребноклетъчен бронхиален карцином
Мозъчни тумори
Левкемии
Лимфоми
Карцином на колон
Карцином на простатата
Злокачествени тумори в областта на главата и шията
Рак на дуоденума
Рак на панкреаса
Тимомы
Яйчникови тумори

Табл. 1 Тумори с ектопична секреция на АДХ

вана и при синдром на Guillain-Barré, алкохолен делир и мултиплена склероза.

Тумори

СНАДХ е чест паранеопластичен синдром в резултат на ектопична продукция на антидиуретичен хормон от туморните клетки.^{6,10,16,18} Най-често се асоциира с дребноклетъчен бронхиален карцином, по-рядко с други тумори (табл. 1).

Медикаменти

Редица медикаменти могат да предизвикат нарушения по типа на СНАДХ, основно по 2 механизма: чрез стимулиране на секрецията на АДХ и/или чрез потенциране на периферното му действие. Списъкът от лекарства с подобен нежелан ефект е дълъг (табл. 2). Особено внимание заслужават някои често употребявани медикаменти.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) могат да предизвикат СНАДХ чрез инхибиране на простагландин Е₂, който е модулатор на вазопресиново действие. Рискът контингент са пациентите с хроничен прием на тази група медикаменти.

Много цитостатици, като винкристин, винбластин, цисплатина, циклофосфамид, мелфалан, могат да предизвикат СНАДХ. Действието им е комплексно и включва директен токсичен ефект върху ЦНС и бъбречните

Стимулират секрецията на АДХ	Потенцират действието на АДХ	Неясен механизъм
Acetylcholine	Acetaminophen	Cisplatin
Adenine arabinoside (ARA)	Aldosterone	Clomipramine
Apomorphine	Clofibrate	Fluoxetine
Barbiturates	Griseofulvin	Lorcainide
Bromocriptine	Антидиабетни	Melphalane
Carbachol	● Chlorpropamide	Paroxetine
Chlorpropamide	● Tolbutamide)	Phenoxibenzamine
Chlorthalidone	Охитосин (високи гози!)	Sertraline
Clofibrate	НСПВС	
Cyclopropane	● Indomethacin	
Cyclophosphamide	● Aspirin	
Desipramine	Theophylline	
Ether	Thiazides	
GABA		
Halothane		
Haloperidol		
Histamine		
Isoproterenol		
Lorcainide		
Morphine		
Nicotine		
Nitrous oxide		
Phenothiazines		
Prostaglandine E		
Thyopental		
Трициклични антидепресанти		
Vincristin		

Табл. 2 Медикаменти, предизвикващи СНАДХ

тубули, както и усилване на ефекта на вазопресина на ниво събирателни тубули. В литературата има данни за потенциране на тези ефекти при комбинирано приложение на винкристин и антимикотици (Итраконазол), често назначавани за профилактика на вторична гъбична инфекция при пациенти на цитостатична терапия. В този случай ефектът не е дозо-зависим, а е опосредстван от нарушения чернодробен метаболизъм на винкристина, в който основен участник е цитохром P450 3A. Този потенциален риск от приложението на винкристин трябва да се има предвид при пациенти, приемащи азолови антимикотици, нифедипин, циклоспорин, изониазид или други субстанции, които се намесват в метаболизма му посредством повлияване на цитохром P450 3A.²⁰

СНАДХ, дължащ се на интравенозно приложение на циклофосфа-

мид във висока доза, може да бъде сериозен проблем, тъй като пациентите, получаващи тази терапия, често са с обемно натоваарване за превенция на хеморагичния цистит. В резултат на това, в отделни случаи може да настъпи сигнификантна ретенция на вода и потенциално фатална хипонатремия. Обикновено ефектът е дозо-зависим, изявяващ се при високи дози от порядъка на 30–50 mg/kg, използвани при лечение на малигнени тумори. По-рядко хипонатремия може да настъпи и при по-ниски дози (10–15 mg/kg), например при пулс-терапия при системни аутоимунни заболявания, като лупусна нефропатия. Индуцираното от химиотерапията гадене, което е мощен стимул за секрецията на АДХ, също допринася за изявата на този синдром.

СНСАДХ се асоциира и с употребата на антидепресанти, особено селективни инхибитори на

серотониновия обратен захват (флуоксетин, сертралин, пароксетин), но също и трициклични антидепресанти и МАО-инхибитори. С оглед на широката им употреба, трябва да се вземе под внимание, че особено предразположени към това усложнение са лицата над 65-годишна възраст.^{3,13,19}

Хирургични интервенции

Големите коремни или гръдни интервенции често се асоциират с хиперсекреция на АДХ, отговор, за който се предполага, че е медиран от болковата аферентация⁸ Допълнителен фактор се явява анестезията – някои анестетици предизвикват транзиторен СНАДХ. След оперативни интервенции върху гръбначния стълб честотата на СНАДХ е около 60%.¹² Хипонатремия като късно усложнение на трансфеноидална интервенция се наблюдава в 21–35% от случаите.¹⁵ Основна причина е неадекватната секреция на АДХ от травмирания заден дял на хипофизата. Най-изразена хипонатриемия се наблюдава около 6–7 постоперативен ден.

Белодробни заболявания

Белодробните заболявания, особено пневмония (вирусна, бактериална, туберкуозна), могат да доведат до СНАДХ. Подобен отговор рядко може да бъде наблюдаван и при астма, ателектаза, остра дихателна недостатъчност и пневмоторакс. Патогенезата е неизяснена.

Хормонална терапия

СНСАДХ може да бъде индуциран при екзогенно приложение на хормони, като вазопресин (за контрол на гастроинтестинален кръвоизлив), дезмопресин (DDAVP, за терапия на болестта на фон Вилебранд, хемофилия или тромبوцитна дисфункция) или окситоцин (за индукция на раждането).^{1,4,14} Както вазопресин и дезмопресин, окситоцин действа чрез повишение на активността на V2 тип вазопресиновите рецептори.

HIV-инфекция

Хипонатриемия и хиперкалиемия са основните електролитни нарушения при пациенти с HIV инфекция.²¹ Освен тях, може да се наблюдават лактатна ацидоза, хиперурикемия и хипофосфатемия. Честотата на хипонатриемията при хоспитализираните пациенти с HIV е 35–55%. Тя често се дължи на загуба на натрий чрез гастроинтестиналния тракт в резултат на хроничния диаричен синдром при тези пациенти, но може да бъде израз и на СНАДХ. Причината може да бъде пневмония (най-често от *Pneumocystis carinii*), злокачествен тумор или инфекция на ЦНС.

Наследствена форма на СНСАХ

СНСАХ може да се дължи и на генетично заболяване, водещо до антидиуреза, наречено от някои изследователи нефрогенен синдром на неадекватна антидиуреза. Feldman и съпр. описват две деца от мъжки пол с лабораторна констелация на СНАДХ, с неоловимо ниски плазмени нива на АДХ.⁵ При директно ДНК-секвениране на гена за V2 вазопресиновия рецептор (AVPR2) са установени точкови missense-мутации, водещи до постоянна активация на рецептора.

Идиопатична форма на СНАДХ

На последно място, когато не може да се установи причината, говорим за идиопатична форма на СНСАХ. Често за това понятие се кроят окуларни тумори (например карциноми или невробластоми на обонятелния нерв) или, при по-възрастни пациенти, гигантоклетъчен (темпорален) артериит.⁷

Литература

- Dunn, AL, Powers, JR, Ribeiro, MJ, et al. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemophilia* 2000; 6:11.
- Ellison, DH, Berl, T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
- Fabian, TJ, Amico, JA, Kroboth, PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164:327.
- Feeney, JG. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:243.
- Feldman, BJ, Rosenthal, SM, Vargas, GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352:1884.
- Ferlito, A, Rinaldo, A, Devaney, KO. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head neck cancers: review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:878.
- Gentric, A, Baccino, E, Mottier, D, et al. Temporal arteritis revealed by a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1988; 85:559
- Gowrishankar, M, Lin, SH, Mallie, JP, et al. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 1998; 50:352.
- Humphries, JE, Siragy, H. Significant hyponatremia following DDAVP administration in a healthy adult. *Am J Hematol* 1993; 44:12.
- Johnson, BE, Chute, JP, Rushin, J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1669.
- Li, C, Wang, W, Summer, SN, et al. Molecular mechanisms of antidiuretic effect of oxytocin. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:225.
- Mobini B, E.Ameri, H. Behtash, B. Bouzari, P. Kabiri. The prevalence and risk factors of the Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone secretion (SIADH) following spinal surgery. *JRMS* 2008; 13(3):115–120.
- Liu, BA, Mittmann, N, Knowles, SR, Shear, NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155:519.
- Salido, M, Macarron, P, Hernandez-Garcia, C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:636.
- Sane, T, Rantakari, K, Poranen, A, et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1395.
- Sorensen, JB, Andersen, MK, Hansen, HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238:97.
- Tafliin C, H. Izzedine, V. Launay-Vacher, O.Rixe, D.Khayat, G. Deray. Vincristine induced severe SIADH: potentiation with itraconazole. *Cancer Therapy Vol 2*, 149-151, 2004.
- Talmi, YP, Wolf, GT, Hoffman, HT, Krause, CJ. Elevated arginine vasopressin levels in squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1996; 106:317.
- ten Holt, WL, van Iperen, CE, Schrijver, G, et al. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med* 1996; 156:681.
- Thumfart, J, Roehr, CC, Kapelari, K, Querfeld, U. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. are there predictive factors? *J Urol* 2005; 174:294.
- Vitting, KE, Gardenswartz, MH, Zabetakis, PM, et al. Frequency of hyponatremia and non-osmolar vasopressin release in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1990; 263:973.
- Weatherall, M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Urodyn* 2004; 23:302.