

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

Olga Gójska-Zygnier<sup>1,2,3</sup>

z Lecznicy Weterynaryjnej Teodor w Warszawie<sup>1</sup>, Lecznicy Weterynaryjnej Morskie Oko w Warszawie<sup>2</sup>, Całodobowej Kliniki Weterynaryjnej Elwet w Warszawie<sup>3</sup>

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

Gójska-Zygnier O.<sup>1,2,3</sup>, Veterinary Surgery Teodor in Warsaw<sup>1</sup>, Veterinary Surgery Morskie Oko in Warsaw<sup>2</sup>, 24-hour Veterinary Clinic Elwet in Warsaw<sup>3</sup>

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 II of the article cases of SIADH in dogs and cats have been discussed, and clinical signs of hyponatremia, diagnostic criteria for SIADH and treatment with emphasized risk of osmotic myelinolysis as a result of the therapy in dogs and cats have been presented.

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

Pierwsza część artykułu stanowiła obszerny wstęp do drugiej części, w której zostanie omówiony zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) u psów i kotów określany również terminem „zespół nieadekwatnej antydiurezy” (SIAD) lub na cześć jego odkrywców „zespołem Schwartza-Barttera”, który po raz pierwszy opisano w 1957 r. u dwóch mężczyzn z rakiem oskrzeli (1, 2). Obecnie wiadomo, że SIADH występuje nie tylko w przebiegu chorób nowotworowych i jest jedną z najczęstszych przyczyn hiponatremii u hospitalizowanych pacjentów (3, 4). Pomimo powszechnie znanego w medycynie człowieka zespołu nieadekwatnej antydiurezy, w praktyce weterynaryjnej małych zwierząt zespół ten jest słabo poznany i niezmiernie rzadko diagnozowany. W artykule zostaną omówione przyczyny SIADH u psów oraz kotów, a także opublikowane przypadki z praktyki weterynaryjnej, objawy hiponatremii, kryteria rozpoznania zespołu Schwartza-Barttera u zwierząt towarzyszących oraz leczenie i ryzyko z nim związane.

## Zespół nieadekwatnej antydiurezy u psów

Zespół Schwartza-Barttera jest niezmiernie rzadko rozpoznawany w praktyce weterynaryjnej. Dotychczas na świecie opisano zaledwie kilkanaście przypadków u psów i kotów. Nie można wykluczyć, że SIADH u zwierząt może być pomijany w diagnostyce różnicowej przyczyn hiponatremii. Z drugiej strony poprawność rozpoznania zespołu Schwartza-Barttera u części psów spośród tej i tak niewielkiej liczby przypadków jest kwestionowana (5, 6).

Pierwszy zdiagnozowany przypadek SIADH u psa opublikowano w 1979 r. Zespół ten miał związek z inwazją nicieni *Dirofilaria immitis* oraz stosowaną u tego psa dietą niskosodową. Na skutek hiponatremii doszło u zarażonego psa do wystąpienia łagodnych objawów neurologicznych (7). Kolejne 3 przypadki SIADH u psów opublikowano w latach 1988–1989. W jednym przypadku SIADH miał prawdopodobnie związek z guzem podwzgórza, natomiast w dwóch pozostałych nie ustalono przyczyny rozwoju zespołu nieadekwatnej antydiurezy (8, 9). U tych trzech psów występował jednak objaw wielomoczu, co jest sprzeczne z antydiuretycznym działaniem wazopresyny, stąd poprawność rozpoznania SIADH w tych przypadkach może być kwestionowana (5). Meij i wsp. (5) sugerują jednak, że być może istnieje u psów zespół nieadekwatnej antydiurezy przebiegającej z objawem wielomoczu.

Kolejne 3 przypadki zespołu Schwartza-Barttera u psów opisano pod koniec XX i na początku XXI wieku. W jednym z nich uznano, że przyczyną rozwoju SIADH było zapalenie opon mózgowych i mózgu w wyniku zarażenia pierwotniakami z rodzaju *Acanthamoeba* (10). W drugim przypadku SIADH podejrzewano u psa po operacji usunięcia gruczolaka przysadki powodującego przysadkowo-zależny zespół Cushinga (11). W publikacji tej opisano procedury oraz powikłania pooperacyjne u 52 psów z przysadkowo-zależnym hiperadrenokortycyzmem, spośród których u jednego z nich po operacji rozwinęła się ciężka hiponatremia ( $\text{Na}^+$  122 mEq/l) i hypoosmolalność osocza (260 mOsm/kg). Ponadto, u tego psa obserwowano znaczne wahania temperatury ciała (od 37,3 do 40,4°C), zamroczenie, objawy uszkodzenia mózgu, obrzęki obwodowe i niewydolność nerek. Pies został poddany eutanazji po 5 dniach od operacji (11). Autorzy tych badań w badaniu sekcyjnym stwierdzili znaczne uszkodzenie podwzgórza i uznali, że najprawdopodobniej przyczyną objawów neurologicznych była ostra ciężka hiponatremia prowadząca do obrzęku

komórek mózgu, która rozwinęła się na skutek SIADH w wyniku silnego krwawienia podczas operacji, które doprowadziło do krwiaka podwzgórza, skutkującego niekontrolowanym uwolnieniem z uszkodzonego podwzgórza wazopresyny. Przyżyciowo na uszkodzenia podwzgórza wskazywała nie tylko ciężka hiponatremia, ale również znaczne wahania temperatury ciała spowodowane uszkodzeniem w podwzgórzu ośrodka termoregulacji. Dodatkowo hiponatremia u tego psa została pogłębiona jatrogennie. Wynikało to z faktu, iż u psów po operacji usunięcia gruczolaka przysadki bardzo często na skutek obniżenia wydzielania wazopresyny rozwija się hipernatremia (11). W związku z tym autorzy cytowanej publikacji po operacji stosowali u tych 52 psów desmopresynę (syntetyczny analog wazopresyny) oraz hipotoniczny roztwór chlorku sodu (0,45% NaCl), co miało zapobiegać hipernatremii i odwodnieniu. To postępowanie jednak u psa z uszkodzonym podwzgórzem pogłębiło hiponatremię (11). Choć u tego psa nie określono innych kryteriów SIADH, wydaje się wysoce prawdopodobne, że w tym przypadku rozwinął się SIADH w wyniku uszkodzenia podwzgórza, co obserwowano również u ludzi (12). W trzecim przypadku z przełomu wieków nie ustalono przyczyny rozwoju zespołu nieadekwatnej antydiurezy (13).

Kolejne 5 przypadków SIADH u psów opisywano w latach 2009–2017. U tych psów rozpoznano wrodzone wodogłowie, mięsaka histiocytarnego mózgu, zapalenie wątroby oraz u dwóch psów zachyłstowe zapalenie płuc. Zespół nieadekwatnej antydiurezy występował zarówno u samic, jak i samców w różnym wieku (od 3 miesięcy do 7 lat) i u różnych ras (14, 15, 16, 17, 18). Podobnie jak to ma miejsce w odniesieniu do kwestionowanych wcześniej trzech przypadków SIADH z wielomoczem, przypadek psa z wodogłowiem również może budzić pewne wątpliwości ze względu na występujący u niego objaw wielomoczu, choć objaw ten wraz z polidypsją i objawami neurologicznymi nie był objawem występującym stale (14).

W 2012 r. opublikowano wyniki badań, w których uczestniczyła autorka niniejszego artykułu, sugerujące, że SIADH może rozwijać się również u psów zarażonych pierwotniakiem *Babesia canis* (19). Podejrzenie to miało związek z występującą u zarażonych psów hiponatremią i obniżeniem toniczości płynów zewnątrzkomórkowych oraz faktem, że u ludzi w przebiegu malarii, która jest chorobą o podobnej patogenezie do babeszjozy psów, również stwierdzano występowanie SIADH. W przypadku malarii u ludzi niektóre wyniki wskazywały, że u części osób zarażonych zarodźcem malarii wydzielanie wazopresyny może być adekwatne do hipowolemii, natomiast u innych osób może występować zespół nieadekwatnej antydiurezy (19, 20, 21, 22, 23). Hiponatremia u psów z babeszjozą jest stosunkowo częstym objawem i najczęściej ma związek z występującą w przebiegu tej choroby niewydolnością nerek, jednak obniżenie stężenia jonów sodu w surowicy stwierdzano również u zarażonych psów jeszcze przed rozwojem azotemii (19, 24, 25, 26, 27).

W 2019 r. autorka niniejszego artykułu opublikowała wraz ze współautorami wyniki swoich badań,

w których wykazano, że u psów we wczesnej postaci babeszjozy, jeszcze przed wystąpieniem azotemii, istnieją dodatnie korelacje pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym krwi a toniczością płynów zewnątrzkomórkowych, osmolalnością surowicy i stężeniem jonów sodu w surowicy; oraz ujemne korelacje pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym krwi a stężeniem jonów sodu w moczu i ciężarem właściwym moczu (28). Ponadto, u trzech zarażonych psów (bez azotemii) stwierdzono, że spełnione są kryteria główne rozpoznania SIADH, takie jak obniżenie toniczości i osmolalności osocza krwi, obniżenie stężenia jonów sodu we krwi, wysokie stężenie jonów sodu w moczu oraz wysoki ciężar właściwy moczu korelujący dodatnio z wysoką osmolalnością moczu (28). Publikacja ta jest pierwszą pracą badawczą, w której wykazano występowanie zespołu Schwartz-Barttera u psów w Polsce (28). Uzyskane w tej pracy wyniki mogą wydawać się sprzeczne z wtórnym hiperaldosteronizmem obserwowanym w przebiegu babeszjozy psów (29). Decaux i Musch (30) oraz Song i wsp. (31) twierdzą, że rozwój wtórnego hiperaldosteronizmu u pacjentów, u których wystąpił SIADH, jest naturalny i wynika z działających równocześnie czynników hamujących (zatrzymywanie wody w organizmie) i stymulujących (hiponatremia) wydzielanie aldosteronu, co w pewnym momencie prowadzi do przewagi czynników stymulujących układ renina-angiotensyna-aldosteron nad czynnikami hamującymi ten układ. Według autorki niniejszego artykułu SIADH u psów z babeszjozą na początku choroby może rozwijać się na skutek obniżającego się ciśnienia tętniczego krwi. Natomiast w miarę postępu choroby rozwija się wtórny hiperaldosteronizm, który stymulowany jest zarówno obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, jak i hiponatremią spowodowaną wcześniejszym rozwojem SIADH. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że w przebiegu babeszjozy SIADH stwierdzano wyłącznie u psów, u których nie rozwinęła się jeszcze azotemia, natomiast wtórny hiperaldosteronizm występował tylko u psów, u których występowała azotemia (28, 29). Według autorki prezentowanego artykułu zarówno SIADH, jak i wtórny hiperaldosteronizm u psów z babeszjozą, stanowią mechanizmy obronne przed rozwijającym się w przebiegu tej choroby typowym dla posocznicy spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Można zatem uznać, że u zarażonych psów, pomimo spełnienia kryteriów SIADH, wzrost wydzielania wazopresyny jest odpowiedni do stanu zwierzęcia, choć najprawdopodobniej niewystarczający do obrony organizmu przed spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, o czym świadczyć może rozwój hiperaldosteronizmu w późniejszym etapie choroby i jego związek z azotemią i obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi (28, 29).

Podsumowując liczbę przypadków SIADH u psów, spośród stwierdzonych na świecie 15 przypadków zespołu nieadekwatnej antydiurezy, wątpliwości co do właściwego rozpoznania są w czterech przypadkach. Warto również zwrócić uwagę, że wśród pięciu z pozostałych jedenastu przypadków rozwój SIADH miał związek z inwazją pasożytniczą (nicienie *Dirofilaria immitis* oraz pierwotniaki *Acanthamoeba* spp. i *Babesia canis*).

## Zespół nieadekwatnej antydiurezy u kotów

Niewiele wiadomo o zespole nieadekwatnego wydzielania wazopresyny u kotów. Dotychczas opisano u tych zwierząt zaledwie 3 przypadki (2 w 2010 r. i 1 w 2014 r.), z czego w dwóch z nich autorzy podejrzewali SIADH jako najbardziej prawdopodobną przyczynę obniżenia stężenia jonów sodu w surowicy. Opisane 3 koty były wysterylizowanymi samicami w wieku 3 lata (1 kot) i 11 lat (2 koty). Wszystkie były krótkowłose: 1 kot rasy manx i 2 koty domowe krótkowłose (32, 33, 34).

W rozpoznanym przypadku z 2010 r. zespół nieadekwatnej antydiurezy rozwinął się u 3-letniego krótkowłosego kota domowego po znieczuleniu i wykonaniu zabiegu laparoskopii, podczas którego pobrano do badań aspiraty żółci, wykonano biopsję wątroby, natomiast za pomocą endoskopii pobrano do badań wycinki śluzówki żołądka i dwunastnicy (32). W znieczuleniu kota zastosowano propofol, a następnie podtrzymywano znieczulenie za pomocą izofluranu. Zabiegi te wykonywano w związku z podejrzeniem choroby wątroby, jak się później okazało stłuszczenia wątroby. Trzy dni po zabiegu stwierdzono słabość mięśniową, natomiast oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy ujawniło wystąpienie hiponatremii, hipokaliemii i hipochloremii. Ciężar właściwy moczu był stosunkowo niski. Jednak 4 dni później osmolalność moczu znacząco wzrosła przy utrzymującej się niskiej osmolalności osocza pomimo suplementacji elektrolitów w podawanych dożylnie płynach. Autorzy tego opisu przypadku na tym etapie zaczęli podejrzewać SIADH (32). Podjęli decyzję o ograniczeniu podaży płynów oraz równocześnie wycofali z leczenia podawany podskórnie od 6 dni metoklopramid. To postępowanie pozwoliło na uzyskanie po dwóch dobach właściwych stężeń sodu, potasu i chlorków. Decyzja o wycofaniu z leczenia kota metoklopramid podyktowana była podejrzeniem, że może on stymulować wydzielanie wazopresyny, choć wyniki badań nad wpływem metoklopramid na wydzielanie wazopresyny nie są jednoznaczne (32, 35, 36, 37). Według autorów cytowanej pracy przyczyną rozwoju SIADH u tego kota najprawdopodobniej było znieczulenie ogólne wraz z zabiegiem chirurgicznym, natomiast metoklopramid był raczej jedynie czynnikiem dodatkowo zwiększającym wydzielanie wazopresyny. Autorzy tej pracy nie wykluczają również udziału w rozwoju SIADH występujących u tego kota nudności i ślinotoku (32).

Drugi, opublikowany również w 2010 r., przypadek podejrzenia SIADH u kota dotyczy 11-letniej sterylizowanej samicy rasy manx z chłoniakiem, u której 3 dni po czterokrotnym dożylnym przedawkowaniu winblastyny zaczął obniżać się poziom sodu we krwi, osiągając najniższe stężenie w 9 dniu od przedawkowania leku wynoszące 130 mEq/l. Równocześnie wzrosła stężenie sodu w moczu, natomiast na tym etapie choroby nerki funkcjonowały jeszcze prawidłowo, nie było azotemii, a kot nie był odwodniony. Autorzy uznali, że najprawdopodobniej przyczyną zwiększonego wydalania sodu wraz z moczem prowadzącego do rozwoju hiponatremii był SIADH (33). Warto, w tym

przypadku zwrócić uwagę na fakt, że przedawkowanie cytostatyku spowodowało wystąpienie nudności, wymiotów i biegunki, co również mogło przyczynić się do rozwoju hiponatremii, ale objawy te mogą mieć też swój udział w rozwoju SIADH. Straty elektrolitów przez przewód pokarmowy nie tłumaczą jednak zwiększonego wydalania sodu wraz z moczem, zatem SIADH u tego kota wydaje się być prawdopodobny. Ponadto, u kota z powodu wymiotów stosowano metoklopramid, o którym wspomniano już wcześniej jako o leku, który może mieć wpływ na wzrost wydzielania wazopresyny. Argumentem za rozwojem SIADH u tego kota może być również fakt, że – jak podają Grant i wsp. (33) – zespół Schwartz-Barttera występował również u ludzi po zastosowaniu wysokich dawek winblastyny (38, 39).

Ostatni opublikowany opis przypadku kota z podejrzeniem SIADH pochodzi z 2014 r. (34). U 11-letniego kota z nadciśnieniem, objawami neurologicznymi i utratą wzroku spowodowaną odklejeniem siatkówki stwierdzono hiponatremię (120 mEq/l), hipokaliemię i hipochloremię. Zmianom tym towarzyszył wzrost osmolalności moczu wraz z wysokim stężeniem sodu w moczu (90 mEq/l). Autorzy tego opisu przypadku nie podali jednak wartości stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy, ani informacji czy parametry te były oznaczane pomimo proteinurii (100 mg/dl) i glukozurii (500 mg/dl). Ponadto, pomimo nadciśnienia nie oznaczono stężenia aldosteronu, podając jedynie informacje, że nerki i nadnercza w badaniu ultrasonograficznym były niezmiennione. Stężenie całkowitej T4 było w normie, wykonano to badanie jednak tylko jeden raz. Kot po 5 dniach leczenia został poddany eutanazji. Wykonano jednak jedynie sekcję głowy, podczas której w mózgu stwierdzono obecność płynu w kieszonce przysadki. Przyżyciowo nie wykonano jednak badania obrazowego głowy kota. W badaniu histopatologicznym stwierdzono wypełnienie kieszonki Rathkego homogennym materiałem oraz pęcherzykowe zwyrodnienie podwzgórze. W oparciu o badanie histopatologiczne i wcześniejsze objawy kliniczne uznano, że u kota najprawdopodobniej rozwinął się SIADH w związku z torbielą kieszonki przysadki (34). W cytowanym tu opisie przypadku za wystąpieniem SIADH u tego kota przemawia hiponatremia wraz z hipoosmolalnością surowicy i hiperosmolalnością moczu, wysokie stężenie sodu w moczu oraz fakt, że torbiel kieszonki przysadki miała również związek z rozwojem SIADH u ludzi (34, 40). Autorzy tej publikacji nie podali jednak wyników niektórych badań, jak na przykład oznaczenia parametrów nerkowych czy pomiaru stężenia glukozy w surowicy, pomimo znacznej glukozurii, gdy wiadomo, że hiperglikemia powoduje obniżenie stężenia sodu na skutek przeniesienia wody z komórek do przestrzeni pozakomórkowej (tzw. hipertoniczna hiponatremia). Innych badań natomiast nie wykonali, takich jak oznaczenie stężenia aldosteronu pomimo nadciśnienia i hipokaliemii, czy sekcja całego zwierzęcia, a zwłaszcza ocena nerek, nadnerczy i tarczycy (34). Według autorki niniejszego artykułu nie można wykluczyć, że u tego kota rozwinął się SIADH, jednakże brak niektórych istotnych danych ogranicza to przekonanie.

W najnowszej wydanej w 2019 r. książce Bjorna Meij poświęconej w całości wyłącznie endokrynologii kotów (41) autor stwierdza, że przyczynami SIADH u kota mogą być również powikłania po operacji hipofizektomii przeprowadzanej w przypadku przysadkowo-zależnego zespołu Cushinga bądź akromegalii. Autor nie przytacza jednak niestety danych literaturowych i nie powołuje się w tym miejscu na własne obserwacje kliniczne. Jak podaje Meij (41), w przebiegu resekcji guza przysadki może dojść do uszkodzenia podwzgórza i masowego uwolnienia wazopresyny, co stwierdzono już wcześniej u jednego psa, choć na ogół operacja hipofizektomii u zwierząt prowadzi do rozwoju moczołki prostej (41, 42). U ludzi poddanych operacji usunięcia guza przysadki przejściowy (jednak czasem zagrażający życiu) SIADH stwierdza się często (4). W jednej z prac po przezklinowej resekcji guza przysadki u ludzi stwierdzono hiponatremię na skutek SIADH jako komplikację pooperacyjną u 22% pacjentów (43). Można zatem przyjąć, że zarówno u psów, jak i u kotów SIADH może być powikłaniem operacji hipofizektomii.

Podsumowując SIADH u kotów, można stwierdzić, że w dwóch przypadkach z 2010 r. zespół ten wydaje się być wysoce prawdopodobny, jednakże nie można mieć całkowitej pewności, że SIADH faktycznie rozwinął się u kota, którego przypadek został opublikowany w 2014 r. Z kolei stwierdzenie Meij (41) o możliwości rozwoju SIADH u kotów jako powikłanie operacji hipofizektomii wydaje się bardzo prawdopodobne i, znając dorobek naukowy i kliniczny tego autora w zakresie endokrynologii weterynaryjnej, nie można wykluczyć, że wkrótce może ukazać się jego praca prezentująca kolejny przypadek SIADH u kota jako powikłanie operacji usunięcia guza przysadki.

Według James (6) niektóre błędnie rozpoznane przypadki SIADH u psów i kotów w rzeczywistości mogły być przypadkami nerkowego zespołu utraty soli, nazywanego również mózgowym zespołem utraty soli (cerebral salt wasting – CSW), rozwijający się najczęściej na skutek krwotoków podjajczynówkowych i innych wewnątrzczaszkowych zmian patologicznych, choć zdarzają się też przypadki tego zespołu pomimo braku chorób mózgu. Zespół ten pod wieloma względami laboratoryjnie i klinicznie przypomina zespół nieadekwatnej antydiurezy (44, 45, 46).

### Objawy kliniczne hiponatremii u psów i kotów

W zależności od laboratorium i aparatury stosowanej do oznaczania stężenia sodu w surowicy, hiponatremia u psów i kotów definiowana jest jako stężenie sodu w surowicy w przybliżeniu poniżej 140 mEq/l u psów i poniżej 150 mEq/l u kotów (47, 48). Zaburzenie to bardzo często występuje u tych zwierząt. W badaniach przeprowadzonych na dużych populacjach w USA stwierdzono hiponatremię u 25,5% psów oraz u 49,4% kotów (49). Oprócz SIADH przyczynami hiponatremii mogą być m.in. niektóre choroby nerek, serca i wątroby, wymioty, biegunka i ślinotok, inwazja nicienia *Trichuris vulpis*, ostre uszkodzenie mięśni, wysięki w jamach ciała, stosowanie płynów hipotonicznych bądź leków antydiuretycznych, hiperglikemia,

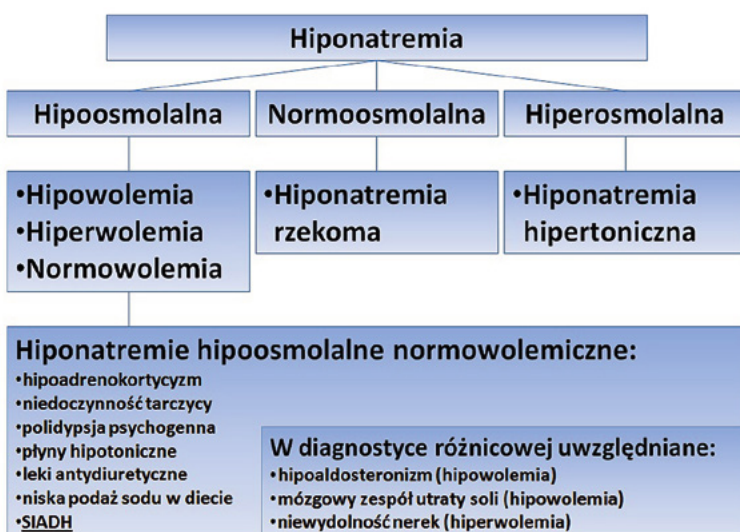
hipoaldosteronizm, psychogenna polidypsja, choroba Addisona i niedoczynność tarczycy (obie choroby endokrynologiczne powodują wzrost wydzielania wazopresyny), zapalenie trzustki czy zapalenie otrzewnej (47, 50, 51). U psów i kotów, podobnie jak u ludzi, wystąpienie objawów hiponatremii zależy przede wszystkim od szybkości jej rozwoju, a dopiero w drugiej kolejności od jej nasilenia. Hiponatremia rozwijająca się powoli na ogół nie powoduje wystąpienia objawów klinicznych, co wynika z mechanizmów obronnych organizmu przed zatruciem wodą, o czym wspomniano już w pierwszej części artykułu. U ludzi ciężkie objawy hiponatremii obserwowano, gdy stężenie sodu w surowicy obniżało się poniżej 120 mEq/l lub gdy tempo obniżania stężenia sodu było szybsze niż 0,5 mEq/l/h, co prowadziło do ostrego zatrucia wodą (47, 48). W badaniach na dużej populacji psów (16 691 osobników) i kotów (4211 osobników) wykazano, że stopień nasilenia hiponatremii u tych zwierząt jest dodatkowo skorelowany ze śmiertelnością (49). Ueda i wsp. (49) stwierdzili, że śmiertelność u psów i kotów z hiponatremią wynosi odpowiednio 13,7 oraz 11,9% (przy czym hipernatremia związana jest z jeszcze wyższą śmiertelnością). W przypadku jednak ciężkiej hiponatremii (definiowanej jako obniżenie stężenia sodu w surowicy o więcej niż 16 mEq/l poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych) śmiertelność u psów wynosiła prawie 40%, natomiast u kotów blisko 50% (49). Podobne wyniki uzyskali Goggs i wsp. (52) w bardzo dużej populacji psów (ponad 33 tys. osobników), przy czym śmiertelność w przypadku ciężkiej hiponatremii u psów zbliżona była do 50%. Ponadto, Goggs i wsp. (52) zwracają uwagę na fakt, że zarówno obniżenie poniżej wartości referencyjnych, jak i wzrost powyżej tych wartości o więcej niż 5 mEq/l sodu w surowicy powoduje wzrost śmiertelności o 3,3% względem śmiertelności w populacji psów ze stężeniem sodu w surowicy w zakresie wartości referencyjnych.

Jak wspomniano w pierwszej części artykułu, ostre zatrucie wodą na skutek hiponatremii powoduje przede wszystkim wystąpienie objawów neurologicznych, co związane jest z przechodzeniem wody do komórek mózgu i w konsekwencji prowadzi do obrzęku mózgu. Cechą charakterystyczną hipotonii jest obrzęk wszystkich komórek organizmu, jednak objawy neurologiczne dominują lub są jedynymi objawami ze względu na ograniczoną przestrzeń wewnątrz czaszki, co skutkuje wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i uciskiem na mózg (5). Objawy te najczęściej obserwowane są, gdy stężenie sodu obniży się poniżej 120 mEq/l u psów i 130 mEq/l u kotów, natomiast nasilenie objawów związane jest z szybkością obniżania się stężenia sodu we krwi. Pierwszymi objawami hiponatremii są apatia, słabość i senność, nudności oraz nieznaczny wzrost masy ciała. Kolejnymi objawami są wymioty, śpiączka i znaczny wzrost masy ciała. Ponadto, ostre zatrucie wodą może objawiać się brakiem koordynacji ruchów i drgawkami. Oprócz objawów neurologicznych może również dojść do obrzęku płuc, a ciężka hiponatremia, o czym już wcześniej wspomniano, może doprowadzić do śmierci (47, 48). Objawom hiponatremii towarzyszyć mogą również

objawy chorób powodujących hiponatremię, w tym m.in. przyspieszenie tętna, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, wydłużenie czasu kapilarnego, wodobrzusze i obrzęki (48).

## Rozpoznanie

Zespół nieadekwatnej antydiurezy jest tylko jedną z przyczyn hiponatremii. W związku z tym w diagnostyce SIADH należy w pierwszej kolejności ustalić rodzaj hiponatremii w oparciu o osmolalność surowicy oraz stopień wypełnienia krwią łożyska naczyniowego określanego jako wolemia (ryc. 1). W większości przypadków hiponatremia powoduje obniżenie osmolalności płynów zewnątrzkomórkowych (47, 48, 53). Stwierdzenie hiponatremii z osmolalnością w zakresie wartości referencyjnych ma związek z hiperlipidemią lub hiperproteinemią, które fałszywie zaniżają wynik oznaczenia stężenia sodu w surowicy. Z kolei hiponatremia z hiperosmolalnością surowicy spowodowana jest hiperglikemią lub stosowaniem mannitolu, które powodują przeniesienie wody z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej rozcieńczając w ten sposób sód w osoczu krwi (47, 53). Według DiBartola (47) termin pseudohiponatremia (hiponatremia rzekoma) dotyczy przypadków hiponatremii z równoczesną hiperlipidemią lub hiperproteinemią (wyniki fałszywe na skutek błędu laboratoryjnego). Natomiast według Davis i wsp. (54) obniżenie stężenia sodu w surowicy na skutek hiperglikemii również oznacza hiponatremię rzekomą, choć w zasadzie jest to rzeczywista hiponatremia określaną w literaturze angielskojęzycznej jako hiponatremia translokacyjna (2, 55). Obliczono, że każdy wzrost stężenia glukozy w surowicy o 100 mg/dl powyżej wartości wynoszącej 120 mg/dl powoduje obniżenie stężenia sodu w surowicy o 1,6 mEq/l. W związku z tym należy pamiętać, że wynik oznaczenia stężenia sodu najlepiej odzwierciedla rzeczywistość, gdy krew do badania pobierana jest na czczo (47, 54).



Ryc. 1. Rodzaje hiponatremii i diagnostyka różnicowa zespołu nieadekwatnej antydiurezy (6, 47, 53)

Jak już wspomniano, większość przypadków hiponatremii przebiega z hipoosmolalnością płynów zewnątrzkomórkowych. Tego typu hiponatremie określane są jako prawdziwe hiponatremie. Można je podzielić na hiponatremie z hiperwolemią, normowolemią lub hipowolemią. Zespół nieadekwatnej antydiurezy, podobnie jak polidypsię psychogenną i niedoczynność tarczycy, powoduje hiponatremie normowolemiczną hiposmolalną. W diagnostyce SIADH należy również pamiętać, że niedoczynność kory nadnerczy powodująca hiponatremie z odwodnieniem, podobnie jak niedoczynność tarczycy, może przyczynić się do zwiększonego wydzielania wazopresyny i dlatego w kryteriach rozpoznania SIADH należy wykluczyć m.in. choroby nadnerczy i tarczycy (47, 53, 56).

Kryteria stosowane w diagnostyce SIADH wymieniono w tabeli 1. W przypadku stwierdzenia u pacjenta hiponatremii ustalany jest jej typ. W oparciu o badania biochemiczne surowicy oraz wywiad odnośnie do stosowanych ostatnio płynów i leków diuretycznych można wykluczyć hiponatremie rzekomą i hiponatremie hipertoniczną (47, 54). Potwierdzeniem hiponatremii z hipoosmolalnością płynów zewnątrzkomórkowych jest oznaczenie osmolalności osocza krwi, do czego służy analizator laboratoryjny nazywany osmometrem. Ograniczeniem w rozpoznaniu jest jednak fakt, że osmometry nie zawsze są stosowane w weterynaryjnej diagnostyce laboratoryjnej. Dlatego też w praktyce oblicza się efektywną osmolalność surowicy (nazywaną tonicznością) oraz osmolalność obliczoną w oparciu o oznaczenie stężenia sodu, glukozy i mocznika w surowicy (ryc. 2). Prawidłowa osmolalność surowicy u psa mieści się w zakresie 290–310 mOsm/kg, natomiast u kota w przedziale 290–330 mOsm/kg. Osmolalność mierzona (rzeczywista) nie powinna być wyższa o więcej niż o 10 mOsm/kg od osmolalności obliczonej. W przypadku jednak obecności we krwi innych substancji aktywnych osmotycznie (zwiększających osmolalność), które nie są uwzględnione we wzorach do obliczenia toniczności i osmolalności (czyli sód, glukoza, mocznik), takich jak mannitol i glikol etylenowy oraz jego metabolit glikoaldehyd, osmolalność mierzona wzrasta, natomiast osmolalność obliczona pozostaje bez zmian. Ten objaw laboratoryjny nazywany jest luką osmolalną bądź luką osmotyczną (47, 57).

Po ustaleniu, że hiponatremia jest hipoosmolalną, należy ustalić, czy jest to hiponatremia z normowolemią, hipowolemią czy też hiperwolemią. Określenie wolemii wskazującej na stopień wypełnienia krwią łożyska naczyniowego jest jednak również problematyczne, ze względu na inwazyjność badania określającego ten parametr, które przeprowadza się w oparciu o pomiar ośrodkowego ciśnienia centralnego oraz manometru wodnego lub elektronicznego przetwornika ciśnienia z monitorem (58, 59). W związku z tym ograniczeniem w praktyce weterynaryjnej często ocenia się wolemie orientacyjnie w oparciu o ocenę stopnia nawodnienia organizmu w badaniu klinicznym (ocena turgoru skóry, wilgotności błon śluzowych, czasu kapilarnego, obecności obrzęków). Dodatkowo użyteczne są:

miar ciśnienia tętniczego krwi, oznaczenie stężenia białka całkowitego oraz wartość hematokrytu (47).

Ustalając typ hiponatremii, należy równocześnie wykluczyć inne przyczyny hipotoniczności osocza krwi, takie jak niedoczynność tarczycy, choroba Addisona, choroby nerek i polidypsja psychogenna (5, 47). Barrot i wsp. (17) zwracają jednak uwagę na fakt, że SIADH w praktyce weterynaryjnej rozpoznawany był dotychczas w przebiegu ciężkich chorób, często uogólnionych, które powodują rozwój zespołu eutereozy chorobowej (nazywanej również zespołem niskiej trijiodotyroniny). Ten zespół z kolei skutkuje obniżeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, co utrudnia rozpoznanie SIADH w oparciu o jedno z kryteriów wymienionych w tabeli 1.

Warto również przypomnieć, że w przebiegu SIADH nie powinien występować objaw wielomoczu, natomiast mocz powinien mieć nieadekwatnie wysoką osmolalność z wysokim stężeniem sodu w moczu w porównaniu do osmolalności surowicy (5, 47). Jak już wcześniej wspomniano, w praktyce weterynaryjnej nie zawsze dostępny jest osmometr. Jednakże wykazano, że w moczu ludzi i psów istnieje statystycznie istotna liniowa korelacja pomiędzy ciężarem właściwym moczu a jego osmolalnością (60, 61). Imran i wsp. (61) wykazali, że u ludzi najsilniejsza korelacja pomiędzy ciężarem właściwym moczu a jego osmolalnością występuje w przypadku moczu o pH w przedziale między 6 a 7,5. Jednakże obniżenie pH do 5 oraz wzrost pH do 8 (i powyżej) nieznacznie tylko osłabiają tę korelację (61). Z kolei Ayoub i wsp. (60) wykazali, że ketonuria ma nieznaczny negatywny wpływ na korelację pomiędzy ciężarem właściwym moczu a jego osmolalnością u psów. Ponadto, autorzy ci wykazali, że na korelację pomiędzy osmolalnością moczu a jego ciężarem właściwym nie wpływa istotnie proteinuria, hemoglobinuria, bilirubinuria, a nawet glukozuria (60). W związku z faktem, że liniowa korelacja jest prostą funkcją matematyczną, można w łatwy sposób podstawiając wartość uzyskanego w refraktometrze ciężaru właściwego moczu do wzoru tej funkcji obliczyć jego osmolalność. Należy jednak pamiętać, że uzyskuje się wartość jedynie przybliżoną, a pH moczu oraz obecne w niej substancje mogą wpływać na dokładność uzyskanego wyniku. Jeden z prostszych wzorów wg Watson (62) pozwalających w sposób orientacyjny obliczyć osmolalność moczu u psa na podstawie ciężaru właściwego podano na ryc. 2, a przykładowe wyniki wg Watson (62) i Waldrop (63) zamieszczono w tabeli 2. Na ogół u zdrowych psów i kotów mierzona osmolalność moczu mieści się w przedziale 800–2500 mOsm/kg (u psów) i 600–3000 mOsm/kg (u kotów), a największy wpływ na jego osmolalność mają obecne w moczu elektrolity (sód i potas), mocznik oraz amoniak (63). W przypadku SIADH wzrost osmolalności moczu związany jest głównie z jego zagęszczeniem oraz zwiększonym wydalaniem sodu. Użyteczne jest tutaj nie tylko oznaczenie stężenia sodu w moczu, ale również obliczenie frakcyjnego wydalania sodu w oparciu o stężenia sodu w moczu i surowicy oraz stężenia kreatyniny w moczu i surowicy (55, 63).

W diagnostyce SIADH należy również w oparciu o dane z wywiadu lub dostępną dokumentację leczenia

Tabela 1. Kryteria rozpoznania SIADH u psów i kotów (5, 30, 47, 55, 63)

	Zmiany patologiczne i inne cechy SIADH
Kryteria główne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiponatremia</li> <li>Obniżenie osmolalności osocza krwi (&lt;280 mOsm/kg)*</li> <li>Wzrost osmolalności moczu (&gt;100 mOsm/kg pomimo obniżenia osmolalności osocza)</li> <li>Wzrost stężenia sodu w moczu (&gt;20 mEq/l u ludzi)**</li> <li>Prawidłowe funkcjonowanie nerek, nadnerczy i tarczycy</li> <li>Normowolemia</li> <li>Brak stosowania w ostatnim czasie leków diuretycznych</li> </ul>
Kryteria uzupełniające	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrost stężenia sodu we krwi po ograniczeniu podaży płynów</li> <li>Brak wzrostu stężenia sodu po zastosowaniu wlewu z 0,9% NaCl</li> <li>Obniżenie stężenia mocznika we krwi</li> <li>Brak wodobrzusza i obrzęków</li> <li>Wzrost frakcyjnego wydalania sodu (u ludzi &gt;1%)</li> <li>Wzrost frakcyjnego wydalania mocznika (u ludzi wynik zależy od wieku, wydalanie mocznika w przebiegu SIADH jest niższe u osób starszych w porównaniu do osób młodych)</li> </ul>

\* u ludzi wg Esposito i wsp. (55) <275 mOsm/kg;

\*\* u ludzi wg Esposito i wsp. (55) >40 mEq/l.

wykluczyć możliwość stosowania w ostatnim czasie leków diuretycznych. Ponadto, jako kryteria uzupełniające w diagnostyce zespołu nieadekwatnej antydiurezy użyteczne są również: ograniczenie podaży płynów, które w przypadku SIADH prowadzi do wzrostu stężenia sodu we krwi, oraz brak wzrostu stężenia sodu we krwi po zastosowaniu infuzji z roztworem fizjologicznym (5, 55). Warto również zwrócić uwagę na stężenie mocznika w surowicy, które w przypadku SIADH może być obniżone, a równocześnie może być zwiększone frakcyjne wydalanie mocznika (ryc. 2). W badaniu klinicznym należy również zwrócić uwagę na obecność wodobrzusza lub obrzęków, które mogą wynikać z niektórych chorób nerek, serca i wątroby, mogące powodować hiponatremię hiperwolemiczną, a których nie powinno się stwierdzać w przypadku SIADH (47, 55). U ludzi wśród kryteriów uzupełniających w diagnostyce SIADH wymienia się również obniżenie stężenia kwasu moczowego w osoczu krwi, wzrost frakcyjnego wydalania kwasu moczowego

$$\text{Eff. ECF Osm.} = 2 \times \text{SNa}^+ (\text{mEq/l}) + \text{glukoza} (\text{mg/dl}) \div 18$$

$$\text{Calc. Osm.} = \text{Eff. ECF Osm.} (\text{mOsm/kg}) + \text{BUN} (\text{mg/dl}) \div 2,8$$

$$\text{BUN} = \text{Mocznik} \div 2,14$$

$$\text{UOsm} = (\text{USG} - 1) \times 36\,000^*$$

$$\text{FE}(\text{Na}^+) = \text{UNa}^+ / \text{SNa}^+ \times \text{SCr} / \text{UCr} \times 100\%$$

$$\text{FE}(\text{Ur}) = \text{UUr} / \text{SUR} \times \text{SCr} / \text{UCr} \times 100\%$$

Obliczenia użyteczne w określeniu uzupełniających kryteriów SIADH

Ryc. 2. Wzory obliczeń parametrów użytecznych w rozpoznawaniu SIADH: Eff. ECF Osm – efektywna osmolalność przestrzeni zewnątrzkomórkowej (toniczność), SNa<sup>+</sup> – stężenie sodu w surowicy, Calc. Osm. – osmolalność obliczona, BUN – azot mocznika we krwi, UOsm – osmolalność moczu, FE(Na<sup>+</sup>) – frakcyjne wydalanie sodu, UNa<sup>+</sup> – stężenie sodu w moczu, SCr – stężenie kreatyniny w surowicy, UCr – stężenie kreatyniny w moczu, FE(Ur) – frakcyjne wydalanie mocznika, UUr – stężenie mocznika w moczu, SUR – stężenie mocznika w surowicy; mEq/l = mmol/l × wartościowość; \* – mnożnik wg Waldrop (63) = 40 000 (47, 62, 63, 70)

**Tabela 2.** Przykładowe wyniki obliczeń osmolalności moczu w oparciu o ciężar właściwy moczu wg Watson (62) i Waldrop (63)

Ciężar właściwy moczu	UOsm wg Waldrop (63)*	UOsm wg Watson (62)**
1,001	40	36
1,011	440	396
1,021	840	756
1,031	1240	1116
1,041	1640	1476
1,051	2040	1836
1,060	2400	2160

UOsm – osmolalność moczu (mOsm/kg); \* mnożnik = 40 000; \*\* mnożnik = 36 000.

oraz nieprawidłowy wynik testu obciążenia wodą, w którym wydalanie wody po podaniu 20 ml/kg m.c. jest mniejsze niż 80% w ciągu 4 godzin (30, 55, 64).

Według niektórych źródeł w rozpoznaniu SIADH użyteczne jest również oznaczanie stężenia we krwi wazopresyny (5, 63). Według wielu innych autorów rozpoznanie zespołu nieadekwatnej antydiurezy nie wymaga jednak oznaczenia stężenia hormonu antydiuretycznego. Wynika to z faktu, że stężenie wazopresyny nie musi być podwyższone, a nawet w przypadku nefrogennej postaci SIAD (SIAD typ D, zob. część pierwsza artykułu) wazopresyna nie musi być w ogóle wydzielana. Drugim powodem, dla którego oznaczenie wazopresyny ma znikomą wartość diagnostyczną, jest fakt, że w przypadku większości hiponatremii dochodzi do wzrostu wydzielania wazopresyny niezależnie od przyczyny hiponatremii. Ponadto, oznaczanie wazopresyny jest trudne ze względu na jej niskie stężenie i niską stabilność. W przypadku potrzeby oznaczenia stężenia hormonu, w praktyce medycznej oznacza się stężenie kopeptyny (zob. część pierwsza artykułu) odzwierciedlającej wydzielanie hormonu antydiuretycznego do krwi (55, 64, 65).

Według James (6) w diagnostyce różnicowej SIADH należy uwzględnić mózgowy zespół utraty soli (CSW), polidypsję psychogenną oraz ograniczenie podaży sodu w diecie. Ograniczenie podaży sodu w diecie można odróżnić od SIADH, badając mocz, którego osmolalność powinna być niższa niż 100 mOsm/kg, co oznacza niski ciężar właściwy moczu (6). Podobnie w przypadku psychogennej polidypsji u psów (na ogół rasy duże) mają bardzo niski ciężar właściwy moczu. Ponadto, u części z tych psów znacznie zmniejsza się pobór wody w sytuacji stresu spowodowanego hospitalizacją (6, 47). Według DiBartola (47) umieszczenie w szpitalu psa z podejrzeniem polidypsji psychogennej może być w niektórych przypadkach użyteczne w rozpoznaniu tego zaburzenia. W szpitalu nie należy jednak ograniczać psu dostępu do wody (47). Największy kłopot w diagnostyce różnicowej może stwarzać mózgowy zespół utraty soli (CSW). Główną cechą różnicującą SIADH i CSW jest obniżenie wolemii w przypadku tego drugiego zespołu, co z kolei jest przeciwwskazaniem do ograniczenia podaży płynów stosowanego w diagnostyce i leczeniu SIADH (44, 45). Obniżenie wolemii skutkuje z kolei wzrostem hematokrytu i wzrostem stężenia albumin, które pozostają w zakresie wartości referencyjnych w przypadku

SIADH. Ponadto, stosunek stężenia mocznika w surowicy do stężenia kreatyniny w surowicy jest obniżony w przypadku SIADH, natomiast podwyższony w przypadku CSW (66). Można zatem w ten sposób podejmować próbę różnicowania tych dwóch chorób. Betjes (45) zwraca jednak uwagę, że w przypadku niektórych pacjentów z rozpoznaniem CSW nie stwierdzono hipowolemii. Natomiast według Sterns i Silver (67) z klinicznego punktu widzenia nie ma różnicy pomiędzy SIADH i CSW.

## Leczenie

Według DiBartola (47) leczenie hiponatremii u psów i kotów na skutek SIADH należy prowadzić bardzo ostrożnie lub nawet nie leczyć w ogóle, jeśli nie ma takiej potrzeby, tj. nie występują objawy kliniczne hiponatremii.

Jak wspomniano w pierwszej części artykułu, znaczna i szybko rozwijająca się hiponatremia (w czasie krótszym niż 48 godzin) na skutek SIADH może doprowadzić do obrzęku mózgu, a nawet śmierci. Ta ostra hiponatremia wymaga interwencji mającej na celu podniesienie stężenia sodu we krwi. Terapia ta nie może być jednak zbyt intensywna, gdyż gwałtowne podniesienie stężenia sodu we krwi doprowadzić może do odwodnienia komórek mózgu, szczególnie w tych przypadkach, gdy organizm zdążył już uruchomić mechanizmy chroniące mózg przed hiponatremią, które omówiono w pierwszej części artykułu. Odwodnienie komórek spowodowane jest przechodzeniem wody z komórek do przestrzeni pozakomórkowej, w której na skutek leczenia podniesiona jest toniczność w wyniku wzrostu stężenia sodu (47, 64). Szybki wzrost stężenia sodu we krwi, tj. wzrost powyżej 10–12 mEq/l w ciągu doby (zwłaszcza w ciągu pierwszych 48 godzin) może w związku z tym doprowadzić do mielinolizy osmotycznej mostu, która ujawnia się klinicznie dopiero po upływie kilku do kilkunastu dni od zastosowanego leczenia hiponatremii. Rozwój mielinolizy spowodowany jest szybszym przechodzeniem wody i elektrolitów przez błony komórkowe w porównaniu z wolno przechodzącymi do wnętrza komórek lub syntetyzowanymi od nowa aktywnymi osmotycznie substancjami organicznymi (zob. pierwsza część artykułu), co w konsekwencji prowadzi do obkurczania komórek. Śmierć komórek, zwłaszcza oligodendrocytów, wynika z ich wysokiej wrażliwości na stres hipertoniczny skutkujący ich obkurczaniem i zmniejszeniem objętości (64, 68). U psów po zbyt szybkiej korekcie hiponatremii (wzrost dobowy stężenia sodu w surowicy od 15 do ponad 22 mEq/l) doprowadził w ciągu kilku dni do wystąpienia objawów, takich jak słabość, apatia, niezborność, hipermetria i porażenie spastyczne wszystkich kończyn (47).

W związku z ryzykiem rozwoju mielinolizy osmotycznej, lecząc hiponatremię, należy stale monitorować poziom sodu we krwi i wręcz unikać normonatremii w ciągu pierwszych 5 dni terapii. Warto również zwrócić uwagę na 2 fakty: u psów i kotów rzadko zdarza się ciężka ostra hiponatremia, natomiast najczęściej hiponatremia ma charakter przewlekły; u ludzi

ryzyko rozwoju centralnej mielinolizy mostu jest znacznie większe w przypadku leczenia przewlekłej hiponatremii (47, 64). Z tych dwóch faktów wynika to, o czym wspomniano już na początku części poświęconej leczeniu: jeśli hiponatremia u zwierząt przebiega bezobjawowo, bezpieczniej nie podejmować żadnego leczenia, niż leczeniem doprowadzić do uszkodzenia mózgu. Ponadto, warto zwrócić uwagę na dane z medycyny ludzi: wzrost ryzyka mielinolizy występuje w czasie leczenia hiponatremii u osób z ciężkimi chorobami wątroby, hipoksją, niedożywieniem, hipokaliemią, po oparzeniach, u osób starszych stosujących diuretyki tiazydowe oraz u osób leczonych immunosupresyjnie cyklosporyną A, o czym warto pamiętać, podejmując decyzję o leczeniu psów i kotów z hiponatremią (64).

W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu (występują objawy hiponatremii), podstawą terapii jest ostrożne i nieznaczne ograniczanie przyjmowania wody pitnej przez zwierzę dążąc do uzyskania ujemnego bilansu wodnego, co w niektórych przypadkach może być trudne z powodu zwiększonego pragnienia w przebiegu SIADH. Pamiętać również należy o stałym monitorowaniu stężenia sodu we krwi nie rzadziej niż co 3–4 godziny oraz regularnej ocenie neurologicznej zwierzęcia (6). U ludzi w przypadku przewlekłej objawowej hiponatremii zaleca się podnoszenie poziomu sodu we krwi w tempie nie szybszym niż 0,5 mEq/l/h, tj. nie szybciej niż 12 mEq/l w ciągu doby (64). U psów i kotów rekomendowane tempo wzrostu poziomu sodu jest wolniejsze. Zaleca się nieprzekraczanie tempa wzrostu szybszego niż 1 mEq/l w ciągu 3 godzin, tj. nie szybciej niż 8 mEq/l w ciągu doby (6). W powolnym podnoszeniu poziomu sodu oprócz ograniczenia przyjmowania wody pitnej użyteczne są krystaloidy, takie jak roztwór 0,9% NaCl oraz płyn Ringera z mleczanami, jednakże osmolalność moczu może być wyższa niż osmolalność stosowanych krystaloidów, co skutkować może zatrzymywaniem wody i dalszym pogłębianiem hiponatremii. Mimo to u psów i kotów ze względu na ryzyko rozwoju mielinolizy mostu nie zaleca się w ogóle stosowania hipertonicznego roztworu chlorku sodu (47). Również u ludzi 3% NaCl jest rzadko stosowany i zarezerwowany wyłącznie dla przypadków hiponatremii przebiegającej z objawami neurologicznymi. Krysiak i Okopień (64) podają, że przyjmując założenie, iż woda stanowi 50% masy ciała człowieka, zastosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu (3% NaCl) w dawce 1 ml/kg m.c. podnosi stężenie sodu w surowicy o 1 mEq/l.

W przypadku braku korekty poziomu sodu po zastosowaniu krystaloidów można w terapii dołączyć furosemid (diuretyk pętłowy) obniżający osmolalność moczu, natomiast nie wolno stosować diuretyków tiazydowych, które mogą pogłębić hiponatremię (47). U ludzi w leczeniu hiponatremii w przebiegu SIADH stosuje się również mocznik (podawany doustnie działa moczopędnie, choć jest źle tolerowany ze względu na gorzki smak) oraz waptany (nazywane też akwaretykami), będące niepeptydowymi antagonistami receptorów V2 powodującymi akwazę, czyli wydalanie wraz z moczem wody bez strat elektrolitów (64). Jeden z waptanów zastosowano

z ograniczonym powodzeniem u psa ze SIADH w dawce 3 mg/kg m.c. doustnie, 2 razy dziennie. Nazwa zastosowanej w tym przypadku substancji czynnej zakodowana była wcześniej jako OPC-31260, a obecnie używana nazwa to mozawaptan (13, 69). Pozostałe leki podnoszące poziom sodu, takie jak sole litu, antybiotyk demeklocyklina i fenytoina, rzadko są stosowane lub nie są już stosowane w medycynie w leczeniu hiponatremii ze względu na poważne działania niepożądane (64).

Podsumowując leczenie u psów i kotów ze względu na ryzyko wystąpienia mielinolizy, ogranicza się ono do: zastosowania wlewów z roztworem 0,9% NaCl lub płynem Ringera z mleczanami, furosemidu, ograniczenia podaży wody pitnej oraz stałego monitorowania stężenia sodu w surowicy i oceny neurologicznej zwierzęcia.

W leczeniu hiponatremii spowodowanej SIADH należy również pamiętać o ustaleniu pierwotnej przyczyny choroby oraz jej leczeniu (47). Wyniki badań autorki niniejszego artykułu pokazują jednak, że u psów z babeszją pomimo spełnienia kryteriów SIADH, hiponatremia nie wymagała korekty, a zwiększona antydiureza była najprawdopodobniej mechanizmem obronnym organizmu przed rozwijającym się spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (28).

## Podsumowanie

Zespół Schwartz-Barttera u psów i kotów jest niezmiernie rzadko rozpoznawany. Według autorki niniejszego artykułu wiele przypadków może pozostać niezdiagnozowanych ze względu na nieliczne prace poświęcone temu zagadnieniu u psów i kotów zarówno w Polsce jak i na świecie, co przekładać się może na niezajomość SIADH wśród lekarzy weterynarii zajmujących się leczeniem psów i kotów. Dodatkowo bezobjawowy lub łagodnie wyrażony przebieg wielu hiponatremii sprzyjać może nieuwzględnieniu SIADH w diagnostyce różnicowej. Jednak ryzyko, jakie wiąże się z postępującą hiponatremią, jak i jej nieostrożną korektą, skłoniło do przedstawienia tego problemu lekarzom weterynarii w Polsce, z nadzieją, że publikacja ta ułatwi pracę wielu praktykującym lekarzom weterynarii oraz pozwoli na zdiagnozowanie i skuteczne leczenie psów i kotów z hiponatremią.

## Piśmiennictwo

- 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.
- Oleđzka-Oreziak M., Woźniak P.A., Wardyn K.A.: Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z hiponatremią i zaburzeniami psychicznymi. *Post. Nauk Med.* 2017, 30, 509–516.
- Vantyghem M.C., Balavoine A.S., Wémeau J.L., Douillard C.: Hyponatremia and antidiuresis syndrome. *Ann. d'Endocrinol. (Paris)*, 2011, 72, 500–512.
- Hannon M.J., Thompson C.J.: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 162, S5–S12.
- 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*. 2<sup>nd</sup> ed. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 2010, 13–54.



6. 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.
7. Breitschwerdt E.B., Root C.R.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1979, **175**, 181–186.
8. Rijnberk A., Biewenga W.J., Mol J.A.: Inappropriate vasopressin secretion in two dogs. *Acta Endocrinol.* 1988, **117**, 59–64.
9. Houston D.M., Allen D.G., Kruth S.A., Pook H., Spinato M.T., Keough L.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog. *Can. Vet. J.* 1989, **30**, 423–425.
10. Brofman P.J., Knostman K.A., DiBartola S.P.: Granulomatous Amebic Meningoencephalitis Causing the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone in a Dog. *J. Vet. Int. Med.* 2003, **17**, 230–234.
11. Meij B.P., Voorhout G., van den Ingh T.S.G., A.M. Hazewinkel H.A.W., Teske E., Rijnberk A.: Results of Transsphenoidal Hypophysectomy in 52 Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Vet. Surg.* 1998, **27**, 246–261.
12. Janneck M., Burkhardt T., Rotermund R., Sauer N., Flitsch J., Aberle J.: Hyponatremia after trans-sphenoidal surgery. *Minerva Endocrinol.* 2014, **39**, 27–31.
13. Fleeman L.M., Irwin P.J., Phillips P.A., West J.: Effects of an oral vasopressin receptor antagonist (OPC-31260) in a dog with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Aust. Vet. J.* 2000, **78**, 825–830.
14. Shiel R.E., Pinilla M., Mooney C.T.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with congenital hydrocephalus in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2009, **45**, 249–252.
15. Kang M.-H., Park H.-M.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Concurrent with Liver Disease in a Dog. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, **74**, 645–649.
16. Bowles K.D., Brainard B.M., Coleman K.D.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone in a Bulldog with Aspiration Pneumonia. *J. Vet. Int. Med.* 2015, **29**, 972–976.
17. Barrot A.-C., Bédard A., Dunn M.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog with a histiocytic sarcoma. *Can. Vet. J.* 2017, **58**, 713–715.
18. Martínez R., Torrente C.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Mini-Breed Puppy Associated With Aspiration Pneumonia. *Top. Comp. Anim. Med.* 2017, **32**, 146–150.
19. Zygner W., Gójska-Zygner O., Wędrychowicz H.: Strong monovalent electrolyte imbalances in serum of dogs infected with *Babesia canis*. *Ticks and Tick-borne Dis.* 2012, **3**, 107–113.
20. Hanson J., Hossain A., Charunwatthana P., Hassan M.U., Davis T.M., Lam S.W., Chubb S.A., Maude R.J., Yunus E.B., Haque G., White N.J., Day N.P., Dondorp A.M.: Hyponatremia in severe malaria: evidence for an appropriate anti-diuretic hormone response to hypovolemia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009, **80**, 141–145.
21. Holst F.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.
22. Hoorn E.J., van Wolfswinkel M.E., Hesselink D.A., de Rijke Y.B., Kolewijn R., van Hellemond J.J., van Genderen P.J.: Hyponatraemia in imported malaria: the pathophysiological role of vasopressin. *Malaria J.* 2012, **11**, 26, doi: 10.1186/1475-2875-11-26.
23. Clark I.A., Jacobson L.S.: Do babesiosis and malaria share a common disease process? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998, **92**, 483–488.
24. Zygner W., Gójska-Zygner O., Wędrychowicz H.: Changes in the SU-SPUP ratio and fractional excretion of strong monovalent electrolytes in hospitalized dogs with canine babesiosis. *Pol. J. Vet. Sci.* 2012, **15**, 791–792.
25. Zygner W., Gójska-Zygner O., Bańska P., Długosz E.: Increased concentration of serum TNF alpha and its correlations with arterial blood pressure and indices of renal damage in dogs infected with *Babesia canis*. *Parasitol. Res.* 2014, **113**, 1499–1503.
26. Leisewitz A.L., Jacobson L.S., de Morais H.S., Reyers F.: The Mixed Acid-Base Disturbances of Severe Canine Babesiosis. *J. Vet. Int. Med.* 2001, **15**, 445–452.
27. Adaszek Ł., Górna M., Winiarczyk S.: Electrolyte level and blood pH in dogs infected by various 18S RNA strains of *Babesia canis canis* on the early stage of babesiosis. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 2012, **125**, 45–51.
28. Gójska-Zygner O., Bartosik J., Górski P., Zygner W.: Hyponatraemia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-azotaemic dogs with babesiosis associated with decreased arterial blood pressure. *J. Vet. Res.* 2019, **63**, 339–344.
29. Gójska-Zygner O., Zygner W.: Hyperaldosteronism and its association with hypotension and azotaemia in canine babesiosis. *Vet. Quart.* 2015, **35**, 37–42.
30. Decaux G., Musch W.: Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, **3**, 1175–1184.
31. Song J., Hu X., Khan O., Tian Y., Verbalis J.G., Ecelbarger C.A.: Increased blood pressure, aldosterone activity, and regional differences in renal ENaC protein during vasopressin escape. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004, **287**, 1076–1083.
32. Cameron K., Gallagher A.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2010, **46**, 425–432.
33. Grant I.A., Karnik K., Jandrey K.E.: Toxicities and salvage therapy following overdose of vinblastine in a cat. *J. Small Anim. Pract.* 2010, **51**, 127–131.
34. DeMonaco S.M., Koch M.W., Southard T.L.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a cat with a putative Rathke's cleft cyst. *J. Feline Med. Surg.* 2014, **16**, 1010–1015.
35. Norbiato G., Bevilacqua M., Chebat E., Bertora P., Cavaiani P., Baruto C., Fumagalli S., Raggi U.: Metoclopramide increases vasopressin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, **63**, 747–750.
36. Norbiato G., Bevilacqua M., Righini V., Chebat E., Vago T., Bertora P., Castelli L., Mangoni A.: Altered vasopressin response to metoclopramide in multiple system atrophy: evidence of a cholinergic defect in the hypothalamus. *Acta Neurol. Scand.* 1992, **85**, 299–303.
37. Phillips P.A., Burrell L.M., Risvanis J., Stephenson J., Johnston C.I., Hutchins A.M.: Effects of anti-emetics on water excretion in humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994, **21**, 59–62.
38. Antony A., Robinson W.A., Roy C., Pelander W., Donohue R.: Inappropriate antidiuretic hormone secretion after high dose vinblastine. *J. Urol.* 1980, **123**, 783–784.
39. Ravikumar T.S., Grage T.B.: The syndrome of inappropriate ADH secretion secondary to vinblastine-bleomycin therapy. *J. Surg. Oncol.* 1983, **24**, 242–245.
40. Iwai H., Ohno Y., Hoshiro M., Fujimoto M., Nishimura A., Kishitani Y., Aoki N.: Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) and Adrenal Insufficiency Induced by Rathke's Cleft Cyst: A Case Report. *Endocr. J.* 2000, **47**, 393–399.
41. Meij B.: Pituitary surgery. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E.: *Feline Endocrinology*. 1st ed. Edra S.p.A., Milano, 2019, 33–58.
42. Meij B., Voorhout G., Rijnberk A.: Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, **197**, 89–96.
43. Sata A., Hizuka N., Kawamata T., Hori T., Takano K.: Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors. *Neuroendocrinol.* 2006, **83**, 117–122.
44. Ilków W., Ilków A.: Hiponatremia u pacjenta po urazie czaszkowo-mózgowym – problematyka diagnostyczno-terapeutyczna. *Aktualności Neurologiczne*, 2014, **14**, 257–263.
45. Betjes M.G.H.: Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur. J. Int. Med.* 2002, **13**, 9–14.
46. Maesaka J.K., Imbriano L.J., Ali N.M., Ilamathi E.: Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int.* 2009, **76**, 934–938.
47. DiBartola S.P.: Disorders of Sodium and Water: Hyponatremia and Hyponatremia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 47–79.
48. Pérez Vera C., Bissett S.: Hyponatremia. *NAV Clinician's Brief*, 2010, Feb., 49–53.
49. Ueda Y., Hopper K., Epstein S.E.: Incidence, Severity and Prognosis Associated with Hyponatremia in Dogs and Cats. *J. Vet. Int. Med.* 2015, **29**, 801–807.
50. Liamis G., Filippatos T.D., Lontos A., Elisaf M.S.: Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, **176**, R15–R20.
51. Stockham S.L., Scott M.A.: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2nd ed. Blackwell Publishing, Ames, 2008.
52. Goggs R., De Rosa S., Fletcher D.J.: Electrolyte Disturbances Are Associated with Non-Survival in Dogs—A Multivariable Analysis. *Front. Vet. Sci.* 2017, **4**, 135, doi: 10.3389/fvets.2017.00135
53. Sahay M., Sahay R.: Hyponatremia: A practical approach. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2014, **18**, 760–771.
54. Davis H., Jensen T., Johnson A., Knowles P., Meyer R., Rucinsky R., Shafford H.Z.: 2013 AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2013, **49**, 149–159.
55. 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.
56. de Morais H.A., DiBartola S.P.: Hyponatremia: A Quick Reference. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 2008, **38**, 491–495.
57. Cox R.D., Phillips W.J.: Ethylene Glycol Toxicity. *Mil. Med.* 2004, **169**, 660–663.
58. Reems M.M., Aumann M.: Central Venous Pressure: Principles, Measurement, and Interpretation. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 2012, **34**, E1–E10.
59. Pachtinger G.: Monitoring of the Emergent Small Animal Patient. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2013, **43**, 705–720.
60. Ayoub J.A., Beaufre H., Acierio M.J.: Association between urine osmolality and specific gravity in dogs and the effect of commonly measured urine solutes on that association. *Am. J. Vet. Res.* 2013, **74**, 1542–1545.

61. Imran S., Eva G., Christopher S., Flynn E., Henner D.: Is Specific Gravity a Good Estimate of Urine Osmolality? *J. Clin. Lab. Anal.* 2010, **24**, 426–430.
62. Watson A.D.J.: Urine specific gravity in practice. *Aust. Vet. J.* 1998, **76**, 392–398.
63. Waldrop J.E.: Urinary Electrolytes, Solutes, and Osmolality. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2008, **38**, 503–512.
64. Krysiak R., Okopień B.: Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. *Przegl. Lek.* 2014, **71**, 277–285.
65. Muscogiuri G., Barrea L., Annunziata G., Vecchiarini 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.
66. Palmer B.F.: Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrin. Met.* 2003, **14**, 182–187.
67. Sterns R.H., Silver S.M.: Cerebral Salt Wasting Versus SIADH: What Difference? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, **19**, 194–196.
68. Martin R.J.: Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004, **75** (Suppl III), iii22–iii28.
69. Decaux G.: V2-antagonists for the treatment of hyponatraemia. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2007, **22**, 1853–1855.
70. Wellman M.L., DiBartola S.P., Kohn C.W.: Applied physiology of body fluids in dogs and cats. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 3–26.

---

Dr Olga Gójska-Zygner, e-mail: [olgazygner@yahoo.pl](mailto:olgazygner@yahoo.pl)