

Случай нефрогенного синдрома неадекватного антидиуреза, обусловленный мутацией рецептора вазопрессина 2-го типа

© Н.В. Маказан*, Н.А. Зубкова, А.Н. Тюльпаков

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Нефрогенный синдром неадекватного антидиуреза (НСНАД) — редкая форма нарушения водного баланса с X-сцепленным типом наследования, впервые описанная у двух неродственных младенцев мужского пола с тяжелой симптоматической гипонатриемией. НСНАД обусловлен активирующими мутациями гена рецептора вазопрессина 2-го типа (*AVPR2*), в результате которых нарушается реабсорбция свободной жидкости, что приводит к повышению осмоляльности мочи, гипоосмолярности плазмы и персистирующей гипонатриемии. Впервые в отечественной литературе приводится описание случая изолированной эуволемической гипоосмолярной гипонатриемии у ребенка с олигодипсией при исключенном гипокортицизме и патологии со стороны почек, что — в отсутствие гиперсекреции антидиуретического гормона — позволило предположить наличие НСНАД. Молекулярно-генетическое исследование выявило новую, не описанную ранее мутацию L312S в седьмом трансмембранном домене гена *AVPR2*, патогенность которой была доказана при проведении функционального исследования. Приводятся клинико-лабораторные характеристики СНАД, основные принципы лечения. Данное заболевание следует учитывать при дифференциальной диагностике синдрома гипонатриемии.

Ключевые слова: гипонатриемия, нефрогенный синдром неадекватного антидиуреза, X-сцепленный тип наследования, рецептор вазопрессина 2-го типа (*AVPR2*).

A case of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis caused by a mutation of the vasopressin type 2 receptor

© Nadezhda V. Makazan*, Natalia A. Zubkova, Anatoliy N. Tiulpakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) is a rare X-linked disorder of water balance, which was first described in two unrelated male infants with severe symptomatic hyponatremia. NSIAD is caused by activating mutations of the arginine vasopressin receptor 2 (*AVPR2*) gene, resulting in impaired reabsorption of free water, which leads to increased osmolality of urine, plasma hypo-osmolality, and persistent hyponatremia. We report, for the first time in the domestic literature, a case of isolated euvolemic hyposmolality hyponatremia in a child with oligodipsia. Because hypocorticism and renal pathology were excluded, and there was no antidiuretic hormone hypersecretion, NSIAD was suggested. A molecular genetic study revealed a new mutation L312S, not described earlier, in the seventh transmembrane domain of the *AVPR2* gene. Pathogenicity of the mutation was proved by a functional study. We provide the clinical and laboratory characteristics of SIAD and the main principles of treatment. This disease should be considered in the differential diagnosis of hyponatremia syndrome.

Keywords: hyponatremia, nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, X-linked inheritance, arginine vasopressin receptor 2 (*AVPR2*).

Основным регулятором гомеостаза жидкости в организме является антидиуретический гормон (АДГ). В ответ на повышение осмоляльности плазмы и снижение объема циркулирующей крови происходят активация синтеза данного нейропептида в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и его последующая секреция нейрогипофизом. На периферии АДГ связывается с вазопрессинным рецептором 2-го типа, экспрессированным в главных клетках собирательных трубочек почек. *AVPR2* — сцепленный с G-белком рецептор, осуществляющий передачу сигнала от лиганда в ядро посредством активации аденилатциклазной системы. Конечным итогом активации рецептора является перемещение белка аквапорина-2 в люминальную мембрану главных клеток собирательных

трубочек, в результате чего повышается проницаемость клеток для молекул воды. Свободная вода реабсорбируется, что приводит к повышению осмоляльности мочи и снижению ее объема.

До недавнего времени было известно 2 основных вида нарушения водного баланса — несхарный диабет и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Однако в 2005 г. Feldman и соавт. описали двух пациентов, у которых клиника синдрома неадекватной секреции АДГ сопровождалась низким уровнем аргинин-вазопрессина. Было высказано предположение о связи данного состояния с активацией рецептора АДГ, подтвержденное обнаружением мутации в X-сцепленном гене вазопрессинного рецептора 2-го типа [1]. Данное заболевание было названо нефрогенным синдромом не-

адекватного антидиуреза [1]. В России описания случаев НСНАД до настоящего времени отсутствовали.

Мы представляем клинический случай НСНАД у мальчика с неопищенной ранее мутацией в гене *AVPR2*.

Клинический случай

Мальчик 5 лет 10 мес поступил для обследования в связи с персистирующей гипонатриемией. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды на 40-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении 2800 г, рост 50 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей. С 3 лет наблюдался неврологом в связи с задержкой речевого развития. Младшая сестра (1 год 3 мес) здорова.

Заболевание манифестировало в 5 лет 7 мес. В условиях жаркого климата отмечены слабость, сонливость, затем тонические судороги продолжительностью 2—5 мин. Доставлен в стационар, где выявлено снижение уровня натрия до 116 ммоль/л. Проводилась инфузионная терапия водно-солевыми растворами, вводился гидрокортизон. На этом фоне повышение уровня натрия до 136 ммоль/л, затем снижение до 124 ммоль/л.

В стационаре при МРТ головного мозга и ЭЭГ патологии не выявлено. По данным пробы с синактеном исключены гипокортицизм, дефекты надпочечникового стероидогенеза: 0' — кортизол 4,6 мкг/дл, 17-ОНП 0,01 нмоль/л, 60' — кортизол 26,6 мкг/дл, 17-ОНП 0,2 нмоль/л.

Был выписан с уровнем натрия крови 140 ммоль/л. В дальнейшем поведение ребенка было адекватным, общее самочувствие удовлетворительное. Однако при контроле показателей электролитов крови в динамике вновь отмечена гипонатриемия, в связи с чем поступил в ФГБУ ЭНЦ.

Опрос родителей выявил низкую приверженность мальчика к жидкости (практически никогда не просит пить). При анализе данных амбулаторной карты с первого года жизни обращали на себя внимание повышенные показатели относительной плотности мочи (от 1018 до 1028 г/л).

В биохимическом анализе крови выявлена гипонатриемия (133,2 ммоль/л), расчетная осмоляльность плазмы 274 мОсм/кг (280—295). Гормональный профиль: альдостерон 1753 пмоль/л (94—756), АРП 1,8 нг/мл/час (0,5—6). В общем анализе мочи относительная плотность 1028 г/л. Водный баланс за сутки: выпито 700 мл, выделено 500 мл. Ортостатическая проба: АД лежа 90/60 мм рт.ст., стоя 100/70 мм рт.ст.

Учитывая характер гипонатриемии (эвулемическая гипоосмоляльная гипонатриемия при отсутствии изменения уровня других электролитов), был заподозрен синдром неадекватного антидиуреза, причиной которого (при отсутствии клинко-анам-

нестических оснований для подозрения гиперсекреции АДГ) может являться активирующая мутация гена вазопрессинового рецептора 2-го типа (*AVPR2*).

Молекулярно-генетическое исследование

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *AVPR2* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора Cleanup Standard («Евроген», Россия), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 («Applied Biosystems», США).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды: 1F, 5'-GACCTGGGCCATTGAACCTG-3'; 2F, 5'-CTCTCCATAGTCTTTGTG-3'; 3R, 5'-CACA GGCTCTGGCCAATTCTC-3'. В качестве референсной последовательности гена *AVPR2* использовалась ссылка Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером Z11687.1. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [0].

При секвенировании гена *AVPR2* выявлена гемизиготная транзиция с. 935T>C в экзоне 3, что приводило к замене кодона лейцина (TTG) на серин (TCG) в положении 312 (p.L312S). Кодон L312 располагается в VII трансмембранном домене рецептора. У матери ребенка данная мутация была выявлена в гетерозиготном состоянии. Данная мутация описывается впервые, ее патогенность была доказана при проведении функционального исследования [3].

Обсуждение

НСНАД — нарушение водного баланса, обусловленное активирующей мутацией гена *AVPR2*. Заболевание редкое; на сегодняшний день активирующая мутация *AVPR2* описана у 28 человек, из них большая часть — семейные варианты [4—7].

Известны 4 активирующие мутации *AVPR2*, ведущие к развитию НСНАД: R137L, R137C, F229V и I130N [1, 6—8]. Также был описан клинический случай НСНАД с мутантным рецептором V266A, функциональное исследование которого доказало его интактность; причиной заболевания, по-видимому, являлся дефект на уровне аквапорина-2 [10].

Заболевание носит X-сцепленный характер, чаще встречается у мужчин: всего описано 8 женщин с активирующей мутацией *AVPR2*, из них клинко-лабораторная картина НСНАД наблюдалась у 5 [4, 11, 12]. Уровень натрия плазмы у матери наше-

го пациента, измеренный впервые в связи с заболеванием мальчика, был в пределах нормы.

Неадекватный антидиурез, развивающийся при избытке АДГ или при конституциональной (лиганд-независимой) активации рецептора *AVPR2*, — это нерегулируемая реабсорбция жидкости, обуславливающая, с одной стороны, увеличение осмоляльности мочи со снижением ее объема, а с другой — рост объема жидкости в организме с развитием гипонатриемии разведения и гипоосмоляльности. Кроме того, увеличение объема экстрацеллюлярной жидкости приводит к активации предсердного натрийуретического пептида, что увеличивает экскрецию ионов натрия с мочой [11].

Критерии неадекватного антидиуреза [14]:

— эуволемическая гипоосмоляльная гипонатриемия;

— увеличение экскреции Na^+ более 20 ммоль/л при нормальном уровне потребления жидкости и соли;

— увеличение осмоляльности мочи более 100 мОсм/кг;

— исключение гипокортицизма, гипотиреозидизма;

— ненарушенная функция почек, отсутствие приема диуретиков.

АРП у таких пациентов снижена, альдостерон — в пределах нормы [1, 15]. Снижение активности ренин-ангиотензиновой системы должно быть обусловлено повышенным ОЦК, однако гипоосмоляльная гипонатриемия стимулирует секрецию альдостерона [16].

Дифференциальная диагностика синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (НСАДГ) и НСНАД основывается на уровне АДГ. При отсутствии возможности измерения данного показателя (как в нашем случае) целесообразно проведение анализа гена *AVPR2*.

Клинические проявления НСНАД обусловлены гипонатриемической энцефалопатией: тошнота, рвота, нарушение сознания, судороги. Выраженность клинической картины и время манифестации НСНАД отличаются большой вариабельностью — от гипонатриемических судорог с детства до бессимптомной гипонатриемии с олигодипсией [4, 5]. Гипонатриемия может возникать лишь при значительной водной нагрузке, причем как при гемизиготных мутациях (у мужчин), так и при гетерозиготных (у женщин) [15].

В нашем случае имела место бессимптомная хроническая гипонатриемия, причиной обострения которой, скорее всего, явилась водная нагрузка в условиях жаркого климата.

Исходя из патогенеза заболевания, обязательным лечебным мероприятием является ограничение жидкости (50—70 мл/кг/сут), обычно легко переносимая пациентами. Мочевина, вызывающая осмотический диурез, доказала свою эффективность в применении как у взрослых, так и у детей, в дозе от 0,1 до 2 г/кг/сут [4, 15].

Ваптаны, антагонисты АДГ, неэффективны при мутации R137L/C, что было доказано при клиническом применении [9] и *in vitro* [17]. Однако функциональное исследование мутации F229V *in vitro* показало снижение уровня цАМФ в ответ на введение антагонистов АДГ [6]. Таким образом, активирующие мутации *AVPR2* могут приводить к различным изменениям структуры рецептора, что имеет значение при оценке возможности терапевтического использования антагонистов АДГ.

Учитывая мягкое течение гипонатриемии у нашего пациента лечебные мероприятия ограничились снижением количества потребляемой жидкости с контролем уровня натрия крови в динамике. Таким образом, впервые в отечественной практике описан случай НСНАД, ассоциированного с мутацией в гене рецептора вазопрессина 2-го типа.

Заключение

Нефрогенный синдром неадекватного антидиуреза следует включить в алгоритм дифференциальной диагностики синдрома гипонатриемии у детей. Молекулярно-генетическое исследование позволяет установить правильный диагноз и обосновать необходимость долгосрочного ограничения жидкости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Согласие пациента. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста — Н.В. Маказан, А.Н. Тюльпаков; сбор материала, анализ полученных данных: Н.А. Зубкова; проведение молекулярно-генетического исследования: А.Н. Тюльпаков.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Segal A. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005;353(5):529-530; author reply 529-530. doi: 10.1056/NEJM200508043530520.
2. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet.* 2001;109(1):121-124.
3. Tiulpakov A, White CW, Abhayawardana RS, et al. Mutations of Vasopressin Receptor 2 Including Novel L312S Have Differential Effects on Trafficking. *Mol Endocrinol.* 2016;30(8):889-904. doi: 10.1210/me.2016-1002.
4. Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome

- of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(3):c168-172. doi: 10.1159/000338539.
- Bockenbauer D, Penney MD, Hampton D, et al. A family with hyponatremia and the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):566-568. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.026.
 - Carpentier E, Greenbaum LA, Rochdi D, et al. Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1635-1640. doi: 10.1681/ASN.2012010077.
 - Erdelyi LS, Mann WA, Morris-Rosendahl DJ, et al. Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1070-1078. doi: 10.1038/ki.2015.181.
 - Rochdi MD, Vargas GA, Carpentier E, et al. Functional characterization of vasopressin type 2 receptor substitutions (R137H/C/L) leading to nephrogenic diabetes insipidus and nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: implications for treatments. *Mol Pharmacol.* 2010;77(5):836-845. doi: 10.1124/mol.109.061804.
 - Decaux G, Vanderghyest F, Bouko Y, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):606-612. doi: 10.1681/ASN.2006090987.
 - Armstrong SP, Seeber RM, Ayoub MA, et al. Characterization of three vasopressin receptor 2 variants: an apparent polymorphism (V266A) and two loss-of-function mutations (R181C and M311V). *PLoS One.* 2013;8(6):e65885. doi: 10.1371/journal.pone.0065885.
 - Vanderghyest F, Pradier O, Beukinga I, et al. Lack of responsiveness to 1-desamino-D arginin vasopressin (desmopressin) in male patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: from bench to bedside. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(3):254-259. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02576.x.
 - Gupta S, Cheatham TD, Lambert HJ, et al. Thirst perception and arginine vasopressin production in a kindred with an activating mutation of the type 2 vasopressin receptor: the pathophysiology of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):503-508. doi: 10.1530/EJE-09-0246.
 - Manoogian C, Pandian M, Ehrlich L, et al. Plasma atrial natriuretic hormone levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):571-575. doi: 10.1210/jcem-67-3-571.
 - Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
 - Cho YH, Gitelman S, Rosenthal S, Ambler G. Long-term outcomes in a family with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:431527. doi: 10.1155/2009/431527.
 - Schneider EG, Radke KJ, Ulderich DA, Taylor RE, Jr. Effect of osmolality on aldosterone secretion. *Endocrinology.* 1985;116(4):1621-1626. doi: 10.1210/endo-116-4-1621.
 - Rochdi MD, Vargas GA, Carpentier E, et al. Functional characterization of vasopressin type 2 receptor substitutions (R137H/C/L) leading to nephrogenic diabetes insipidus and nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: implications for treatments. *Mol Pharmacol.* 2010;77(5):836-845. doi: 10.1124/mol.109.061804.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маказан Надежда Викторовна, аспирант института детской эндокринологии [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD student]; e-mail: nmakazan@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7156-6517; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3832-6367>.

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; e-mail: zunata2006@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5064-9992; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1346-7545>.

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., заведующий отделением наследственных эндокринопатий [Anatoliy N. Tiulpakov, MD, PhD]; e-mail: ant@endocrincentr.ru; eLibrary SPIN: 8396-1798; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AVPR2 — рецептор вазопрессина 2-го типа

АДГ — антидиуретический гормон

НСНАД — нефрогенный синдром неадекватного антидиуреза

СНСАДГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.03.2017. Одобрена к публикации: 27.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Маказан Н.В., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Случай нефрогенного синдрома неадекватного антидиуреза, обусловленного неопианной ранее мутацией рецептора вазопрессина 2-го типа. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 106—109. doi: 10.14341/probl2017632106-109

TO CITE THIS ARTICLE:

Makazan NV, Zubkova NA, Tiulpakov AN. A case of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis caused by a previously unknown mutation of the vasopressin type 2 receptor. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(2):106-109. doi: 10.14341/probl2017632106-109