

¹ Kliničko bolnički centar Zemun, Služba za endokrinologiju i dijabetes, Zemun, Srbija

² Institut "Vinča", Univerzitet u Beogradu, Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Beograd, Srbija

MALIGNOMOM UZROKOVANA HIPONATRIJEMIJA - PRIKAZ SLUČAJA

MALIGNANCY-RELATED HYPONATREMIA – CASE REPORT

Zoran Gluvić¹, Jelena Tica¹, Marina Vujović¹, Zorica Rašić-Milutinović¹, Vesna Popović-Radinović¹, Milena Lačković¹, Milan Obradović² i Esmā R. Isenović²

Sažetak

Hiponatrijemija je čest elektrolitski poremećaj kod hospitalizovanih bolesnika. Nakon potvrđivanja laboratorijskog nalaza, potrebno je pojavu hiponatrijemiju etiološki razjasniti.

Prikaz bolesnika: Bolesnica stara 56 godina, hospitalizovana je zbog evaluacije grčeva nogu i malaksalosti. U biohemijskim nalazima se registruje hipotona hiponatrijemija, te je posumnjano na SIADH (engl. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). Evaluacijom SIADH-a, nije nađen uzrok hiponatrijemije. Primenom simptomatske terapije i korekcijom hiponatrijemije, pacijentkinja je otpuštena lako poboljšana. Četiri meseca nakon hospitalizacije, javlja se konfuzna, sa gušenjem, sindromom hiperglikemije i teškim opštem stanjem. Pored toga, kod pacijentkinjw su laboratorijski potvrđene hipotone hiponatrijemije, ultrasonografijom abdomena su viđene metastatske promene na jetri. Ubrzo nakon prijema, dolazi do smrtnog ishoda. Rodbina je odbila obdukciju, te primarno ishodište malignoma nije utvrđeno.

Hipotona hiponatrijemija zahteva ozbiljnu kliničku evaluaciju. SIADH je najčešći uzrok hipotone hiponatrijemije, a najvažniji uzrok SIADH-a je maligna bolest. Pažljiva korekcija hiponatrijemije i lečenje osnovne bolesti je osnova lečenja SIADH-a.

Ključne reči: hiponatrijemija, neoplazije, SIADH

Summary

Hyponatremia is a common electrolyte disorder in hospitalized patients. In the case of repetitive biochemically confirmed hyponatremia, it is necessary to find its cause.

Case report: a 56-year-old woman was admitted to hospital due to leg cramps and malaise. Routine biochemical analysis revealed hypotonic hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) was suspected. The cause of hyponatremia was not discovered by means of evaluating SIADH. The patient was symptomatically treated, and discharged in better general condition, with partially corrected hyponatremia. She was advised to restrict water intake

and to repeat serum electrolytes and BUN regularly. Four months later, she presented with dyspnea and hyperglycemic syndrome, she was confused and her life was threatened. Beside severe hyponatremia and hyperglycemia, an urgent abdominal ultrasonography showed liver secondaries. Shortly after admission, the patient passed away. Unfortunately, the patient's family refused an autopsy, so the origin of neoplasia has remained unknown.

It is necessary to do a thorough clinical evaluation of hypotonic hyponatremia. SIADH, as the most frequent cause of hypotonic hyponatremia, is often a paraneoplastic syndrome. Careful correction of hypotonic hyponatremia and management of the underlying disease is the mainstay of SIADH treatment.

Key words: hyponatremia, neoplasia, SIADH.

Uvod

Hiponatrijemija je veoma čest elektrolitski poremećaj koji se često sreće kod hospitalizovanih bolesnika. U nekim stanjima, ona je ominožan laboratorijski znak i pokazatelj lošeg ishoda za bolesnika. Obzirom na učestalost javljanja, ponekad je prisutna mogućnost previda njenog značaja od strane kliničara. Ako se po ponavljanju nalaza zaista potvrdi da se radi o hiponatrijemiji, da bi se adekvatno lečila potrebno ju je etiološki razjasniti. Prvi korak u lečenju je pažljiva supstitucionā terapija natrijuma, a drugi korak u lečenju je tretman osnovne bolesti [10; 11; 15; 16; 17].

Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (ADH) - SIADH (engl. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) [5; 19]. SIADH je poremećaj balansa vode i natrijuma kojeg karakteriše hipotonična hiponatrijemija i smanjeno izlučivanje mokraće u odsustvu bolesti bubrega ili nekog drugog neosmotskog stimulusa za koga se zna da stimuliše oslobađanje ADH [5]. SIADH su prvi opisali Schwartz i saradnici [15] kod pacijenata koji su imali karcinomom pluća, a kod kojih je usled nedostatka fiziološkog stimulusa za oslobađanje ADH, dolazilo do njegovog nekontrolisanog oslobađanja. Različiti su uzročnici nastanka SIADH, a među najčešćim su

maligne bolesti, infekcije i različiti lekovi (Tabela br. 4) [5; 8; 12; 13; 15; 19].

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 56 godina, hospitalizovana je u cilju evaluacije grčeva u nogama, vrtoglavica i malaksalosti trajanja oko 2 meseca, nakon što je neurolog isključio akutno neurološko dešavanje. Pacijentkinja nije imala grčeve tela niti je gubila svest. Unos tečnosti je bio do 2 l dnevno i nije navodila promene u količini urina, kao i dizurične smetnje. Bolnica je višegodišnji hipertoničar, pod terapijom betablokatorom, i nije koristila diuretike. Pušač, negira konzumiranje alkoholnih pića.

Pri prijemu svesna, orijentisana u svim pravcima, afebrilna, gojazna po opštem tipu (indeks telesne mase 27.5kg/m²), sa pojačanom maljavošću lica, nausnica, brade i podlaktica, FGL skor hirzutizma <16, bez stigmata za Kušingov sindrom, ne registruju se klinički sindromi hipo- ili hipervolemije. U fizikalnom nalazu po sistemima, osim diskretno difuzno oslabljenog disajnog zvuka, nije bilo drugog patološkog nalaza. TA 130/80mmHg, P=76/min. Elektrokardiogram (EKG) ukazuje na sinusni ritam, bez promena u finalnoj oscilaciji.

U laboratorijskim nalazima nije bilo odstupanja u hematološkim parametrima, kao ni u gasnim analizama. U biohemijskim nalazima se registruje hiponatrijemija, hipokalijemija, hipohloremija, kao i snižen nivo mokraćne kiseline. Izračunata osmolarnost plazme bila je snižena. U urinu se registruje hipostenurija, uz signifikantan nalaz *Escherichia-e coli* u kulturi urina. Obzirom na značajno niske vrednosti elektrolita seruma, sprovedeno je 24-časovno skupljanje urina sa određivanjem elektrolita u urinu; registruje se značajno povišena natriureza i manje povišena kalciureza, kao i smanjena kaliureza. Rezultati su prikazani u tabeli br. 1. Na radiogramu srca i pluća (RTG p/c), osim naglašene bronhovaskularne šare, nisu viđene promene u plućima niti u karakteristikama srčane senke. Ultrasonografijom (US) abdomena je verifikovana hiperplazija oba nadbubrega, levog 20 mm, desnog 18 mm, bez drugih promena na posmatranim sistemima. Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena potvrđuje eho nalaz na nadbubrežima, bez promena na jetri, slezini, holecisti, pankreasu. Sprovodi se hormonsko testiranje (tabela br. 2), koje ukazuje na sniženu vrednost ACTH uz neupadljiv ispad u profilu kortizola, menopauzalne vrednosti gonadotropina, normalan nivo prolaktina, kao i očuvan integritet hipotalamo-hipofizno-tiroidne (HHT) osovine. Nivo DHEA, kao i nivo aldosterona u ležećem stavu, pri normalnoj kalijemiji, urednih vrednosti. Laboratorijski izmerena osmolalnost seruma ukazuje na hipoosmolalnost. Prekonoćni supresioni test deskametazonom (1mg) ukazuje na postojanje supresije jutarnjeg kortizola (93.8 nmol/L). Rezultati opštih i

digestivnih tumorskih markera (CEA, AFP, CA 19-9, CA 72-4) su bez patološkog odstupanja. oGTT ukazuje na poremećaj glukoze tolerancije (0 min= 5.7 mmol/L, 120 min= 9.9 mmol/L). CT-om endokranijuma se ne detektuje patološki supstrat, dok nuklearna magnetna rezonanca (NMR) hipofizne regije ukazuju na „empty sella“ sindrom. Pregled fundusa je bez patološkog nalaza; evaluacijom vizuelnih evociranih potencijala nisu detektovane disfunkcije optikusa, uključujući i hijazmu. US štitaste žlezde urednog nalaza.

Hematološki nalazi	Biohemija	Analiza urina	Gasne analize
SE 34	Glikemija 5,5	Specifična težina 1002...1005 pH 7.3...7.02	prijem:
Er 4.1x10 ¹²	Ukupni proteini 55	Urinokultura: Escherichia coli	pH 7.49
Hgb 132	Albumini 39	Na-Urin: 294 ... 1292 (186-216)	pCO ₂ 36
Ht 0.38	Gvožđe 12.9	K-Urin: 29.2... 29.8 (65-78)	pO ₂ 70
Le 13.6x10 ⁹	SGOT 21	Osmolalnost urina 344 (<1200) mOsm/kg	Bazni ekscs 5.0
segm. 0.62	SGPT 18		HCO ₃ 27
Tr 188x10 ⁹	Alkalna fosfataza 154		sat O ₂ 95%
ESR 34	Mokraćna kiselina 106		otput:
RBC 4.1x10 ¹²	Kalijum 2.1		pH 7.48
Hgb 132	Natrijum 101...110		pCO ₂ 35
Hct 0.38	Kalcijum ²⁺ 1.03		pO ₂ 78
WBC 13.6x10 ⁹	Hlor 66		Bazni ekscs 3.2
segm. 0.62	Ureja 1.4		HCO ₃ 25
Plt 188x10 ⁹	Kreatinin 46		sat O ₂ 97%
	Osmolalnost seruma (računski) - 243 mmol/L		

Tabela 1. Laboratorijski nalazi tokom prve hospitalizacije

Table 1. Laboratory findings during the first hospitalization

Hormonske analize
ACTH < 4 (9-46) pg/ml
Kortizol 08h- 401 (193-690), 16h- 348 (55-248)
jutarnji kortizol nakon prekonoćne Deksametazonske supresije (1mg) - 94 nmol/L
TSH 0.44 (0.27-4.20) Miu/ml
Ft4 20.2 (10-22) pmol/L
FSH 56.8 (menopauzalne vrednosti 25.8-134.8) Miu/ml
LH 8.09 (menopauzalne vrednosti 7.7-58.6) Miu/ml
DHEA-SO4 0.41 (1.2-9.1) micmol/L

Tabela 2. Vrednosti hormonskih analiza

Table 2. Hormone analysis

Kod bolesnice je posumnjano na sindrom SIADH, te je savetovana restrikcija unosa vode, redukcija telesne težine, kao i primena furosevida sa supstitucijom kalijuma 2-3 puta nedeljno. Pri otpustu pacijentkinja je dobrog opšteg stanja, sa natrijemijom 125 mmol/L (tretirana parenteralnom supstitucijom elektrolita). Četiri meseca nakon prve hospitalizacije, bolesnica se javlja na kontrolni pregled, prevashodno zbog lošeg opšteg stanja, gušenja, suvoće usta, žeđanja i ekstremne malaksalosti. Pri prijemu je bila svesna, orijentisana, ortopnoična, subfebrilna (37.5C), izrazito adinamična, bez hemoragijskog sindroma i adenopatije, nepromenjenog FGL skora hirzutizma. Nad srcem se registruju tihi srčani tonovi i tahikadija, TA 150/70mmHg, P=116/min. Nad plućima se, osim oslabljenog disanja difuzno, registruje i polifono zviždanje u srednjim i donjim plućnim poljima, dok se pregledom abdomena detektuje uvećana jetra za 1-2 cm, bez prisutne slobodne tečnosti. Nalaz na donjim ekstremitetima je bio uredan. Na EKG-u se registruje sinusna tahikadija, kao i U talas u prekordijalnoj seriji, bez promena u finalnoj oscilaciji.

U laboratorijskim nalazima (tabela br. 3) se registruje trocifrena SE, pancitopenija, hiperglikemija sa glikozurijom, ketonurijom uz poremećaje gasne razmene po tipu hipoksemije i hiperkapnije, niske saturacije hemoglobina kiseonikom i kompenzatornom metaboličkom alkalozom u gasnim analizama. U biohemijskim analizama prisutna hipoalbuminemija sa lako povišenom alkalnom fosfatazom, uz hiponatrijemiju i hipokalijemiju; nalazi lipidograma, ostalog hepatograma i mineralograma, kao i azotnih materija bez patološkog odstupanja. Kulturom urina izolovana *Escherichia coli*. RTG p/c ukazuje na naglašenu bronhovaskularnu šaru obostrano, dok je srčana senka uredne morfologije i veličine. US-om abdomena se registruju hipoehogene promene po tipu sekundarnih depozita jetre promera do 14mm, kao i obostrano uvećanje nadbubrega - oko 30mm u promeru, bez drugih promena na ostalim posmatranim sistemima. Drugog dana hospitalizacije dolazi do smrtnog ishoda. Rodbina nije dozvolila kliničku obdukciju.

Hematologija	Biohemija	Analiza urina	Gasne analize
SE 135	Glikemija 20,8	Specifična težina i pH-mali uzorak	pH 7.45
Er 3.5x10 ¹²	Ukupni proteini 59	Urinokultura: Escherichia coli	pCO ₂ 46
Hgb 106	Albumini 24		pO ₂ 36
Ht 0.31	Globulini 35		Bazni eksces 8,1
Le 3.1..3.3	SGOT 19		HCO ₃ 31
segm. 0.68	SGPT 13		sat O ₂ 73%
Tr 62..77	Alkalna fosfataza 293 (100-290)		
	Kalijum 2.4		
	Natrijum 124		
	Kalcijum jonizujući 1.23		
	Hloridi 102		
	Ureja 7.5		
	Kreatinin 71		
	Osmolarnost seruma (računski) 280 mmol/L		

Tabela 3. Laboratorijski nalazi tokom druge hospitalizacije

Table 3. Laboratory findings during the second hospitalization

Diskusija

Hiponatrijemija u sklopu malignih bolesti prvi put je opisana 1957. godine, kada su Schwarz i aut. [10; 15] opisali hiponatrijemiju sa kontinuiranim gubitkom natrijuma putem urina kod dva bolesnika obolela od bronhogenog karcinoma. Kod oba bolesnika je detektovan povišen nivo ADH u plazmi. Malignomi pluća, koji najčešće ektopički proizvode ADH, su mikrocelularni karcinomi (MCKP), a značajno ređe nemikrocelularni karcinomi [11; 16]. Klinički značajna hiponatrijemija je prisutna kod oko 15% bolenika sa MCKP u momentu prezentacije bolesnika. Povišen nivo ADH ima tendenciju normalizacije kod oko ¾ obolelih nakon primene hemioterapije [9; 10; 17]. Kod 1/3 bolesnika sa MCKP se ne registruje povišen nivo ADH, ali je često prisutan porast nivoa atrijalnog natriuretskog peptida [4; 7]. SIADH se registruje kod oko 3% obolelih od malignoma glave i vrata, prevashodno lokalizovanih u usnoj duplji, a daleko ređe u ostalim ORL regijama [6]. Sa onkološkog aspekta, primena nekih antineoplastičnih agenasa, prevashodno derivata Vinca roseae (vinkristin i vinblastin), kao i ciklofosfamida, može dovesti do ispoljavanja njihovog citotoksičnog delovanja na eutopične izvore ADH i tako indukovati hiponatrijemiju [2; 21]. Tabelom br. 4 i

br. 5 prikazani su uzroci i kriterijumi za postavljanje dijagnoze SIADH-a.

Uzroci SIADH-a				
A. Malignomi	B. Plućne bolesti	C. Bolesti CNS	D. Lekovi	E. Ostali
a. Karcinomi (pluća, ORL regije, digestivni trakt, genitourinarni trakt, timom)	a. Infekcije	a. Infekcija	a. Lekovi koji stimulišu oslobađanje ADH ili potenciraju njegove efekte- SSRI, 3-ciklični antidepresivi, karbamazepin, vinkristin, nikotin, narkotici, antipsihotici, ekstazi, ciklofosamid	a. Hereditarni- mutacije na V2 receptorima
b. Sarkomi	b. Astma	b. Hemoragije	b. Vazopresinski analozi- dezmozpresin, oksitocin	b. Idiopatski
c. Limfomi	c. Cistična fibroza	c. Mas- lezije		c. ARC i AIDS
	d. Respiratorna insuficijencija (posebno ona koja se tretira mehaničkom ventilacijom tj. pozitivnim pritiskom)	d. Multipla skleroza		d. Prolazni- opšta anestezija, stres, bol, mučnina, vežbe izdržljivosti

Tabela 4. Uzroci SIADH-a

Table 4. Causes of SIADH

Dijagnoza SIADH-a
Kriterijumi za dijagnozu SIADH:
1. snižena plazma osmolalnost (<275 mOsm/kg)
2. osmolalnost urina >100 mOsm/kg pri sniženoj osmolalnosti plazme
3. klinički nalaz koji ukazuje na euvolemiju (odsustvo hipo- i hipervolemije)
4. natrijum u urinu >30 (40) mmol/L pri normalnom unosu soli
5. normalna tiroidna i adrenalna funkcija
6. anamnestički podatak o nekorišćenju diuretika

Tabela 5. Dijagnoza SIADH-a

Table 5. Diagnosis of SIADH

U lečenju SIADH-a, pored tretmana osnovne bolesti, neophodno je pažljivo korigovanje hiponatrijemije. Konvencionalni tretman hronične hiponatrijemije uključuje restrikciju vode, ali ne i proteina i soli (500-1000 ml dnevno, odnosno proporcionalno oralnom osmotskom opterećenju), kao i potencijalnu primenu ureje (loše se toleriše), demeklociklina i litijuma (sporog efekta i toksični), kao i vazopresin (V)-receptorskih ili visoko selektivnih V₂ receptorskih antagonista (tzv. vaptana-npr. konivaptana

parenteralno, odnosno tolvaptana, liksivaptana i satavaptana oralno), kao i parenteralnu primenu hipertoničnog fiziološkog rastvora, prevashodno u urgentnom tretmanu akutne i životno-ugrožavajuće hiponatrijemije [3; 14; 20].

Prikazan je slučaj bolesnice sa hipotonom hiponatrijemijom hroničnog toka, sa kliničkom prezentacijom akutnog pogoršanja. Iako je inicijalna natrijemija bila značajno ispod 120mmol/L, bolesnica nije imala ozbiljne neurološke manifestacije, poput EPI napada ili kome. Verovatan razlog tome je hroničan tok hiponatrijemije, koji je omogućio volumnu adaptaciju mozga, što je i verifikovano CT-om endokranijuma (izostanak edema mozga). Moždane ćelije ispumpavaju osmole u ekstraćelijski prostor (EĆP), i to prvo neorganske (kalijum i natrijum), a potom i organske, koji za sobom povlače vodu. Tako se stvara novi transmembranski osmotski ekvilibrijum i redukuje edem. U slučajevima akutne hiponatrijemije, EĆP postaje naglo hipoton u odnosu na intraćelijski prostor, te voda naglo ulazi u ćeliju procesom osmoze i uzrokuje moždani edem. Dakle, u akutnoj hiponatrijemiji izostaje volumna adaptacija mozga na hiponatrijemiju [1; 18].

Kod naše bolesnice je tokom prve hospitalizacije hiponatrijemija pažljivo korigovana, prvo parenteralnim nadomeštajem hipertoničnim rastvorom natrijum hlorida, a potom održavana restrikcijom unosa vode. Pri otpustu je natrijemija bila 125 mmol/L, a opšte stanje bolesnice je bilo značajno bolje (potpuno uspostavljena vertikalizacija i relativno stabilan hod). Pored saveta o restrikciji unosa vode, dat je savet o čestim kontrolama elektrolita i azotnih materija, koje bolesnica, nažalost, nije obavljala.

Verovatno objašnjenje zašto je serum računski bio izoosmolaran prilikom druge hospitalizacije, uprkos hiponatrijemiji (124 mmol/L) i hipokalijemiji (2.4mmol/L), leži u novonastaloj hiperglikemiji, koja značajno utiče na računsku vrednost osmolarnosti seruma. Objašnjenje „empty sella“ sindroma uz obostranu hiperplaziju nadbubrega sa niskom vrednošću ACTH i zadovoljavajućim dnevnim profilom kortizola, moglo bi da bude postojanje ACTH-sekretujućeg adenoma, koji je nekrotizovao („sagoreli ACTH adenom“). Drugo objašnjenje za nizak ACTH je i postojanje cikličnog Kušinga (obostrana hiperplazija nadbubrega). Otkrivanje metastatske bolesti jetre oko 4 meseca nakon prve hospitalizacije, ukazuje na brzoprogresivni malignitet, kakvi su najčešće porekla respiratornog ili digestivnog trakta. Ne treba zaboraviti da je slika paraneoplastičnog sindroma, kakav je i SIADH, često prva manifestacija maligne bolesti. S druge strane, brz razvoj bolesti često nedozvoljava otkrivanje primarnog polazišta neoplastičnog procesa, što je bilo i u našem prikazu slučaja.

Zaključak

Utvrđivanjem postojanja SIADH, neophodna je pažljiva kliničko-dijagnostička evaluacija bolesnika, prevashodno u pravcu otkrivanja maligne bolesti. Lečenje SIADH-a zahteva adekvatnu kontrolu hiponatrijemije i tretman osnovne bolesti.

Literatura

1. Adroge, H. J. and Madias, N. E. "Hyponatremia." *N Engl J Med* (2000) 342 (21): 1581-1589.
2. Berghmans, T. "Hyponatremia related to medical anticancer treatment." *Support Care Cancer* (1996) 4 (5): 341-350.
3. Chen, S., Jalandhara, N. and Battle, D. "Evaluation and management of hyponatremia: an emerging role for vasopressin receptor antagonists." *Nat Clin Pract Nephrol* (2007) 3 (2): 82-95.
4. Chute, J. P., Taylor, E., Williams, J., et al. "A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy." *Clin Cancer Res* (2006) 12 (3 Pt 1): 888-896.
5. Esposito, P., Piotti, G., Bianzina, S., et al. "The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options." *Nephron Clin Pract* (2011) 119 (1): c62-73; discussion c73.
6. Ferlito, A., Rinaldo, A. and Devaney, K. O. "Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head neck cancers: review of the literature." *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1997) 106 (10 Pt 1): 878-883.
7. Gross, A. J., Steinberg, S. M., Reilly, J. G., et al. "Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium." *Cancer Res* (1993) 53 (1): 67-74.
8. Hoorn, E. J. and Zietse, R. "Hyponatremia revisited: translating physiology to practice." *Nephron Physiol* (2008) 108 (3): p46-59.
9. Odell, W. D. and Wolfsen, A. R. "Humoral syndromes associated with cancer." *Annu Rev Med* (1978) 29: 379-406.
10. Onitilo, A. A., Kio, E. and Doi, S. A. "Tumor-related hyponatremia." *Clin Med Res* (2007) 5 (4): 228-237.
11. Padfield, P. L., Morton, J. J., Brown, J. J., et al. "Plasma arginine vasopressin in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic carcinoma." *Am J Med* (1976) 61 (6): 825-831.
12. Park, S. J., Kim, J. H. and Shin, J. I. "Insight on mechanism of hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide." *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25 (10): 3453; author reply 3453-3454.
13. Peri, A., Pirozzi, N., Parenti, G., et al. "Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)." *J Endocrinol Invest* (2010) 33 (9): 671-682.
14. Robertson, G. L. "Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis." *Am J Med* (2006) 119 (7 Suppl 1): S36-42.
15. Schwartz, W. B., Bennett, W., Curelop, S., et al. "A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone." *Am J Med* (1957) 23 (4): 529-542.
16. Shapiro, J. and Richardson, G. E. "Hyponatremia of malignancy." *Crit Rev Oncol Hematol* (1995) 18 (2): 129-135.
17. Sorensen, J. B., Andersen, M. K. and Hansen, H. H. "Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease." *J Intern Med* (1995) 238 (2): 97-110.
18. Vaidya, C., Ho, W. and Freda, B. J. "Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm." *Cleve Clin J Med* (2010) 77 (10): 715-726.
19. Verbalis, J. G. "Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion." *Endocrinol Nutr* (2010) 57 Suppl 2: 30-40.
20. Verbalis, J. G., Goldsmith, S. R., Greenberg, A., et al. "Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations." *Am J Med* (2007) 120 (11 Suppl 1): S1-21.
21. Yeung, S. C., Chiu, A. C., Vassilopoulou-Sellin, R., et al. "The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy." *Endocr Rev* (1998) 19 (2): 144-172.