

Mutaciones en el gen de arginina vasopresina neurofisiina II en pacientes con diabetes insípida neurohipofisiaria familiar

Valeria Peralta-Leal,^{*,**} Jorge Durán-González,^{*,**} Evelia Leal-Ugarte^{***}

* Centro Universitario, Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

** Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Unidad Académica de Ciencias de la Salud y Tecnología de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Mutations in the arginine vasopressin neurophysin-II gene in familial neurohypophyseal diabetes insipidus patients

ABSTRACT

Neurogenic diabetes insipidus (NDI) is a rare condition characterized by polyuria and polydipsia caused by deficient arginine vasopressin hormone production. More than a 50 mutations have been identified for familial autosomal dominant neurogenic diabetes insipidus (FadNDI). These mutations can cause cytotoxicity and lead to the degeneration of magnocellular neurons of the hipofisis by aberrant protein accumulation. The NDI diagnosis is based on the water deprivation test, quantification of AVP hormone and Magnetic Resonance Image (MRI), and in families with history of FadNDI has been suggested the molecular analysis of mutation in the arginine vasopressin neurophysin II gene before the signs and symptoms development, with the purpose of offering a suitable diagnosis, clinical follow up and treatment. The treatment with a synthetic analogue of AVP hormone allows the remission of the signs and symptoms in NDI patients and the advances in gene therapy in animal models has been promising, as much for NDI as for other diseases in which the mutant protein production has been involved.

Key words. AVP-NP II gene. Mutation. Diabetes insipidus. Autosomal dominant. AVP hormone

DIABETES INSÍPIDA (DI)

En el siglo XVII el término DI fue empleado para referirse a una escasa concentración urinaria característicamente hipotónica. La DI no guarda relación con diabetes mellitus (DM), ya que su origen y tratamiento son diferentes, aunque comparten la poli-

RESUMEN

La diabetes insípida neurogénica (DIN) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por poliuria y polidipsia ocasionada por la producción de una hormona arginina vasopresina (AVP) deficiente. En la forma familiar de diabetes insípida autosómica dominante (DINFad), se han identificado más de 50 mutaciones asociadas con la enfermedad. Estas mutaciones pueden causar citotoxicidad y conducir a la degeneración de neuronas magnocelulares de la hipófisis por acumulación de proteínas aberrantes. El diagnóstico de DIN se basa en la prueba de privación de líquidos, cuantificación de hormona AVP e imagen de resonancia magnética (IRM), por lo que se ha sugerido además a familias con historia de DINFad el análisis molecular en búsqueda de mutaciones en el gen arginina vasopresina neurofisiina II AVP-NP II antes del desarrollo de síntomas, con la finalidad de ofrecer un adecuado diagnóstico, seguimiento clínico y tratamiento. El tratamiento con un análogo sintético de la hormona AVP permite la remisión de los signos y síntomas en los pacientes y los avances en terapia génica en modelos animales han sido prometedores, tanto para DIN como para otras enfermedades en las que se ha involucrado la producción de proteínas mutantes.

Palabras clave. Gen AVP-NP II. Mutación. Diabetes insípida. Autosómico dominante. Hormona AVP.

dipsia y poliuria como datos clínicos importantes para el diagnóstico.¹ Se reconocen cuatro tipos básicos de DI:

1. La forma más común y en la cual se centra esta revisión es la variante neurogénica (DIN) también conocida como central o hipofisaria, condi-

cionada por la secreción inadecuada de la hormona arginina vasopresina (AVP).

2. La forma nefrogénica que resulta de una respuesta renal inadecuada al efecto antidiurético de la hormona AVP.
3. La variante dipsogénica.
4. La variante gestacional.^{2,3}

CARACTERÍSTICAS, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE DIN

La DIN es una enfermedad rara que se caracteriza por la incapacidad de mantener el equilibrio hídrico, acompañada de sed constante e insaciable y aumento de volumen urinario hipotónico (polidipsia/poliuria).⁴⁻⁷ La DIN es ocasionada por la deficiencia total o parcial de la hormona AVP, también conocida como hormona antidiurética.⁸ La incidencia de esta enfermedad en población mundial está calculada en uno de cada 25,000 individuos, sin que existan diferencias entre hombres y mujeres, en nuestro país no se cuenta con estudios que reporten diferencia alguna con estos datos.^{2,3}

La aparición de DIN se asocia a trastornos genéticos, entre ellos se encuentran el síndrome Wolfram de herencia autosómica recesiva y la forma hereditaria de DI neurohipofisiaria familiar autosómica dominante (DINFad) la más común y representativa de ambas, la asociada a trastornos adquiridos, entre los que se encuentran las malformaciones cerebrales (raros en individuos menores de cinco años de edad) y los traumatismos craneales, finalmente los de causa idiopática que representan aproximadamente 35% del total de casos y ocurren en niños y jóvenes, principalmente.^{2,9,10}

De forma inicial, el diagnóstico de DIN se puede lograr por medio de la prueba de privación de líquidos, en donde aproximadamente por ocho horas existe una restricción en la ingesta de líquidos y se registra el volumen de excreción urinaria y osmolaridad plasmática del paciente para analizar el grado de concentración de orina, resultado que se caracteriza por una osmolaridad urinaria disminuida (< 300 mOsm/L) y una osmolaridad plasmática aumentada (> 300 mOsm/L) secundaria a un incremento en los niveles de sodio corporal por consecuencia de la respuesta poliúrica, la obtención de estos resultados confirman la forma total o completa de la enfermedad. Cuando los valores mencionados anteriormente no se observan durante la restricción líquida, a esta prueba se suma la infusión de solución salina hipertónica (3%) al paciente (0.1 mL/kg/min) y se cuantifica la hormona AVP en muestras de sangre que se toman cada 30

minutos. Posterior a esto, cuando los resultados indican niveles basales de hormona AVP menores a 1 pg/mL, así como valores que se mantienen bajos en relación con la osmolaridad plasmática y bajos o normales en relación con la osmolaridad urinaria, el paciente presenta la forma parcial de DIN. Por lo anterior, la determinación de hormona AVP es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de DIN, seguido de una evaluación de la glándula pituitaria y resonancia magnética (IRM).¹¹

Características clínicas de DINF

La DINFad es originada por mutaciones en el gen que codifica la hormona AVP, que resultan en una deficiencia en su neurosecreción.¹² Una de las principales características de DINFad es la variabilidad en la severidad de sus manifestaciones clínicas y en la edad de aparición.^{5,13-16} La presencia de polidipsia y poliuria ocurren usualmente después del primer año de vida, principal diferencia con la DI nefrogénica en donde la enfermedad inicia antes,^{17,18} aunque existen reportes del inicio de DINFad a los seis meses de edad.¹⁴ Algunos autores refieren penetrancia completa cuando los pacientes cumplen los seis años de edad.^{14,19,20} Asimismo, se ha reportado que los signos y síntomas se acentúan durante la adolescencia, lo cual se ha atribuido a una lenta y progresiva deficiencia de la hormona AVP.²¹ Cuando la aparición de la enfermedad ocurre en la infancia temprana, los pacientes ingieren líquidos en exceso y como consecuencia se presenta una disminución en el consumo de alimentos con deficiente aporte calórico, lo que influye de forma negativa el crecimiento y desarrollo.⁵ De forma poco frecuente, se ha reportado que en algunos pacientes la enfermedad ha disminuido o remitido con la edad mediante procesos que aún se desconocen, debido a que no es secundario a la recuperación de la capacidad de secretar hormona AVP u otra causa conocida relacionada con la regulación de la concentración urinaria independiente de vasopresina.¹⁴

HORMONA AVP

El efecto primario de la hormona AVP es reducir el volumen de diuresis al incrementar la reabsorción de agua libre de solutos filtrados en los túbulos distal y colector del riñón.²² La forma final de la hormona AVP es un nonapéptido que mantiene un puente disulfuro entre dos cisteínas, se sintetiza en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo como

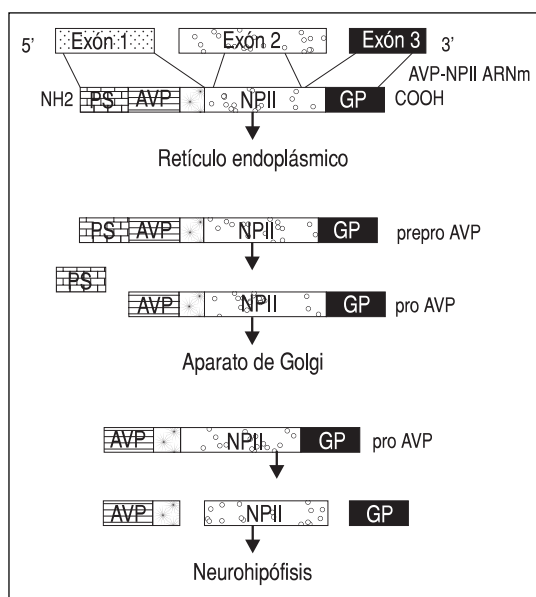


Figura 1. Representación esquemática del gen AVP-NP11, proceso de síntesis, transporte y almacenamiento. Se indican las regiones de cada exón que codifican áreas específicas del precursor AVP-NP11. El exón 1 codifica la secuencia del PS, AVP y la porción variable N-Terminal de NP11; el exón 2 codifica la porción conservada de NP11 y el exón 3 codifica la porción variable C-terminal de NP11 y la región GP.

pre-prohormona AVP (preproAVP), esta primera forma está constituida por un péptido señal (PS), el nonapéptido (AVP), una proteína llamada neurofisi-na II (NP11) y un glicopéptido denominado coceptina (GP).²³ La preproAVP es transportada dentro del lumen del retículo endoplásmico (RE) donde es convertida en pro-hormona AVP (proAVP) al eliminar el PS, lo que permite el correcto plegamiento y formación de dímeros con las moléculas restantes, posteriormente, en el aparato de Golgi es empaquetada en gránulos de secreción, en ellos, la molécula proAVP se escinde en AVP, NP11 y coceptina, los cuales viajan por los axones y se almacenan en las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis hasta su liberación (Figura 1).^{4,20,24} El proceso de síntesis, transporte y almacenamiento se lleva a cabo en una a dos horas. Aproximadamente 10-20% de hormona AVP es liberada rápidamente mediante exocitosis, secundaria a potenciales de acción procedentes del hipotálamo.^{23,25} El primer paso de la hormona AVP para regular la excreción de líquidos lo logra al unirse a su receptor (receptor AVP 2 o AVPR2) en la membrana basolateral de las células de los conductos colectores, esta unión desencadena una serie de eventos que incluyen la expresión de aquaporina 2 (AQP2), la cual es responsable de la reabsorción de agua excluyendo protones. Éste es el proceso molecular

por el que se incrementa la osmolaridad urinaria inducido por AVP en la membrana apical de los túbulos colectores.⁷

GEN AVP-NP11

El gen AVP-NP11 está localizado en la porción distal del brazo corto del cromosoma 20 (20p13), posee 2.6 kb de longitud y consta de tres exones separados por dos intrones; el primer exón codifica para el PS que contiene 19 aminoácidos (aa) (codones 1-19), el nonapéptido AVP (codones 20-28), el tripéptido (Gly-Lys-Arg)²⁶ y el dominio amino-terminal (NH₂-terminal) de NP11 que contiene 9 aa; el exón dos codifica exclusivamente para la región central de NP11 con 67 aa altamente conservados (codones 32-124); por último, el exón tres codifica para la región carboxilo terminal (COOH-terminal) de NP11 con 17 aa y coceptina de 39 aa (codones 126-164).^{4,7,9,27,28} (Figura 1). Los casos conocidos de DINFad se han asociado a mutaciones presentes en el gen AVP-NP11 que codifica al preproAVP.^{7,24,29} Actualmente se han identificado más de 50 mutaciones^{7,30} y todas, excepto una, son de herencia autosómica dominante,^{5,31} en el cuadro 1 se citan algunas de las mutaciones más estudiadas. El modelo clásico de estudio en DI ha sido la rata de Brattleboro, donde originalmente se identificó la delección de una base en el exón dos del gen AVP-NP11.⁴⁹ Esta mutación produce un corrimiento del marco de lectura al eliminar un codón de terminación, lo que altera la región COOH-terminal del precursor.^{29,50} Este modelo manifiesta una deficiencia de hormona AVP, pero con un modo de herencia autosómico recesivo.²⁶ Sin embargo, en humanos este mecanismo de herencia solo ha sido observado por la mutación 301C > T (Pro→Leu).³¹ Los mecanismos por los cuales algunas mutaciones del gen AVP-NP11 causan DINFad no son del todo entendidos. Sin embargo, la ubicación de las mutaciones en distintos dominios del gen, sugieren que los cambios conformacionales en la estructura primaria de la proteína son los responsables del origen de la enfermedad.¹⁴ La mayoría de las mutaciones reportadas en el gen AVP-NP11 asociadas a DINFad han sido delecciones y cambios de un solo nucleótido que originan la sustitución del aa resultante. Por su localización, se han identificado un mayor número de mutaciones en el dominio NP11,⁴ mientras que pocas han sido reportadas en la región del gen que codifica el PS³⁶ y solamente dos mutaciones dominantes y una recesiva han sido descritas en el nonapéptido AVP.^{6,20,31}

Mutaciones en el dominio NPII del gen AVP-NPII

La molécula de NPII posee 93 aa, 14 residuos de cisteína conservados y siete puentes disulfuro con enlaces covalentes formados por oxidación de dos residuos de cisteína. NPII es una proteína de unión intracelular requerida para el correcto plegamiento y procesamiento de preproAVP.⁵ La región central (aa 10-85) está conformada por dos dominios de cuatro cadenas β antiparalelas separadas por un bucle y una α -hélice, donde ocurren la mayoría de mutaciones que condicionan el desarrollo de DINFad,^{5,6} ya que comprende aproximadamente 70% del total del precursor.²⁹ Se han identificado mutaciones que afectan residuos de glicina o prolina que alteran la flexibilidad o rigidez de la proteína, así como mutaciones que afectan residuos de cisteína, que interfieren en la formación de puentes disulfuro necesarios para estabilizar a la molécula,^{38,51} otras mutaciones modifican los residuos que forman parte de la unión entre AVP y NPII, las cuales alteran el plegamiento y transporte del preproAVP.^{33,39} Algunas de las mutaciones más estudiadas en la región de NPII (Cuadro 1) son la sustitución del aa 1859G > A (Gly→Ser)^{9,12,33,52} y 1757G > C (Gly→Arg),^{17-19,53} las cuales resultan en un cambio conformacional que culminan con una degradación proteolítica de la molécula NPII en el RE.^{19,53} Así como la mutación 1824delAGG (Δ Glu),^{18,21,24,33,43,54,55} la cual es una delección de tres pb, de dos secuencias consecutivas de AGG entre los nucleótidos 1824-1829 del exón dos, la cual elimina glutamina, esencial para formar un puente entre AVP y NPII.^{24,43,54} Estas mutaciones se han relacionado con la presencia de síntomas de DINFad a temprana edad y sugieren su carácter deletéreo sobre las neuronas magnocelulares.³⁹

Mutaciones en la región PS del gen AVP-NPII

El PS contiene los siguientes dominios: una región cargada positivamente, un núcleo hidrofóbico y una región polar,³⁴ características críticas para el reconocimiento de la preproAVP por la peptidasa de señal que elimina el PS durante su translocación, esta modificación postraduccional permite la liberación de la proAVP dentro del lumen del RE.^{6,56} Las mutaciones en la región PS del gen AVP-NPII originan que la preproAVP mutada permanezca anclada en el RE, lo que conduce a su degradación por proteólisis.^{34,57,58} Sin embargo, la producción de preproAVP mutada puede tener efectos negativos adicionales

y no ser degradada rápidamente, continuando con la síntesis de preproAVP, debido a que no se logran los efectos antidiuréticos deseados.³⁴ Algunas de las mutaciones más estudiadas en la región PS del gen AVP-NPII (Cuadro 1), son las sustituciones 279G > A (Ala→Thr)^{12-14,16,18,30,33,34,59} y 280C > T (Ala→Val)^{18,19,33,57-59} en la posición -1 del PS. Alanina es un residuo elemental en el PS y aunque treonina tiene características similares deteriora la eliminación correcta del PS en 25% comparado con el precursor de tipo silvestre.^{30,34} Ambas mutaciones se asocian con la deficiencia de AVP en edad temprana, con síntomas que empeoran progresivamente con la edad del paciente.¹⁶

Mutaciones en la región AVP del gen AVP-NPII

La región AVP depende de tres aa en el dominio NH₂-terminal necesarios para un correcto plegamiento y procesamiento del precursor, las mutaciones que alteran estos aa intervienen en la expresión del alelo normal y son causa de toxicidad en las neuronas magnocelulares por medio de la unión de AVP mutante con NPII.^{6,20} Rittig *et al.* identificaron la mutación 285C > T (Tyr→His) en la región AVP de un paciente con DINFad. Esta mutación interfiere en la unión de AVP y NPII, clínicamente asociada con la incapacidad de concentrar orina durante la privación de líquidos, con una deficiencia en la secreción de hormona AVP de aproximadamente 80%.²⁰ El segundo reporte de una mutación dominante en esta región, fue una delección de tres bp en el exón uno, 288delTTC (Δ Phe). Estudios *in vitro* de esta mutación indicaron toxicidad en células neuronales, dando lugar al inicio del proceso patológico de DINFad.⁶ Otra mutación que afecta el nonapéptido AVP es la sustitución 301C > T (Pro→Leu),^{18,31} hasta la fecha, es la única mutación reportada con una forma de herencia autosómica recesiva, en este caso, el residuo de prolina no está implicado en la unión y plegamiento de NPII, que en estado heterocigoto no da lugar a una deficiencia clínicamente significativa, lo que indica que no causa degeneración de la neurohipófisis y no ejerce un efecto dominante negativo por ningún otro medio. Simplemente dirige la producción de un análogo biológico menos activo de AVP que origina el desarrollo de DIN (Cuadro 1).^{20,31}

FISIOPATOLOGÍA

Algunos autores han sugerido que la ausencia de manifestaciones clínicas al nacimiento^{5,14-16} se deben

Cuadro 1. Mutaciones del gen AVP–NPII en pacientes con DINFad.

| Posición | Localización | País | Sustitución | Referencia |
|-------------------------------|--------------|---------------------|-------------|---|
| ^a 225A > G | Exón 1 | Bélgica | Ala→Thr | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^a 227G > A | Exón 1 | República Checa | Ala→Val | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^c 227delG | Exón 1 | Suiza | *ORF | Rutishauser y cols. 1996 ³² |
| ^a 274C > T | Exón 1 | Dinamarca | Ser→Phe | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 279G > A | Exón 1 | Japón | Ala→Thr | Ito y cols. 1993 ³⁴ |
| ^a 280C > T | Exón 1 | Norteamérica/Libano | Ala→Val | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 285T > C | Exón 1 | Turquía | Tyr→His | Ritting y cols. 2002 ²⁰ |
| ^c 288delTTC | Exón 1 | Norteamérica | Δphe | Wahlstrom y cols. 2004 ⁶ |
| ^a 289C > T | Exón 1 | Norteamérica | Arg→Cys | Rutishauser y cols. 1999 ³⁵ |
| ^{a, d} 301C > T | Exón 1 | Palestina | Pro→Leu | Willcutts y cols. 1999 ³¹ |
| ^a 1665T > A | Exón 2 | Italia | Cys→Ser | Baglioni y cols. 2004 ³⁶ |
| ^a 1665T > G | Exón 2 | Norteamérica | Cys→Gly | DiMeglio y cols. 2001 ³⁷ |
| ^a 1684G > T | Exón 2 | Norteamérica | Cys→Phe | Santiprabhob y cols. 2002 ³⁸ |
| ^a 1730G > C | Exón 2 | Israel | Gly→Arg | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1740G > T | Exón 2 | Holanda | Gly→Val | Bahnsen y cols. 1992 ²⁹ |
| ^a 1748C > T | Exón 2 | Australia | Arg→Cys | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1757G > C | Exón 2 | Alemania | Gly→Arg | Heppner y cols. 1998 ¹⁹ |
| ^a 1758G > T | Exón 2 | Italia | Gly→Val | Gadliardi y cols. 1997 ³⁹ |
| ^a 1761C > T | Exón 2 | Norteamérica | Pro→Leu | Repaske y cols. 1994 ⁴⁰ |
| ^a 1770G > T | Exón 2 | Alemania | Cys→Phe | Wolf y cols. 2003 ⁴¹ |
| ^a 1773G > A | Exón 2 | Chipre | Cys→Tyr | Skordis y cols. 2000 ⁴² |
| ^a 1797T > C | Exón 2 | Norteamérica | Val→Ala | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^c 1824delAGG | Exón 2 | Japón | Δglu | Yuasa y cols. 1993 ²⁴ |
| ^a 1829G > A | Exón 2 | Japón | Glu→Lis | Miyakosi y cols. 2004 ⁴³ |
| ^a 1830A > G | Exón 2 | Inglaterra | Glu→Gly | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1839T > C | Exón 2 | Dinamarca | Leu→Pro | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1857C > T | Exón 2 | Europa | Ser→Phe | Grant y cols. 1998 ¹⁵ |
| ^a 1859G > A | Exón 2 | Japón | Gly→Ser | Ito y cols. 1991 ⁹ |
| ^a 1872G > C | Exón 2 | Norteamérica | Cys→Ser | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^b 1873C > A | Exón 2 | Noruega | Cys→Stop | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1873G > A | Exón 2 | Europa | Cys→Tyr | Grant y cols. 1998 ¹⁵ |
| ^a 1874G > T | Exón 2 | Japón | Gly→Trp | Nagasaki y cols. 1995 ⁴⁴ |
| ^a 1883G > T | Exón 2 | Norteamérica | Gly→Cys | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 1884G > A | Exón 2 | Suecia | Gly→Asp | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^a 1884G > T | Exón 2 | Japón | Gly→Val | Ueta y cols. 1996 ⁴⁵ |
| ^b 1891C > A | Exón 2 | Japón | Cys→Stop | Nagasaki y cols. 1995 ⁴⁴ |
| ^a 1892G > C | Exón 2 | Brasil | Ala→Pro | Elias y cols. 2003 ⁴⁶ |
| ^a 1907T > G | Exón 2 | República Checa | Cys→Gly | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^a 1911T > C | Exón 2 | Norteamérica | Cys→Arg | Rutishauser y cols. 2002 ¹⁷ |
| ^a 1911G > A | Exón 2 | Japón | Cys→Tyr | Fuji y cols. 2000 ⁴⁷ |
| ^b 2094C > A | Exón 3 | Dinamarca | Cys→Stop | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^b 2101G > T | Exón 3 | España | Glu→Stop | Calvo y cols. 1998 ³⁰ |
| ^b 2106–2107CG > GT | Exón 3 | Francia | Pro→Stop | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| ^a 2110T > C | Exón 3 | Holanda | Cys→Arg | Abbes y cols. 2000 ⁴ |
| ^a 2110T > G | Exón 3 | Holanda | Cys→Gly | Abbes y cols. 2000 ⁴ |
| ^a 2112C > G | Exón 3 | Italia | Cys→Trp | Christensen y cols. 2004 ¹⁸ |
| ^b 2116G > T | Exón 3 | Norteamérica | Glu→Stop | Rittig y cols. 1996 ³³ |
| **ND | Exón 3 | Alemania | Gln→Stop | Bullman y cols. 2002 ⁴⁸ |

^a Sentido equivocado. ^b Sin sentido. ^c Delección. ^d Herencia autosómica recesiva. *ORF: Marco de lectura abierta (del inglés; *Open Reading Frame*). **ND: No Disponible.

a la expresión del alelo silvestre del gen AVP-NPII, el cual permite una producción suficiente de hormona AVP para generar una adecuada respuesta anti-

diurética por un tiempo limitado.^{14,39,57} Es importante destacar que las mutaciones que ocurren en el dominio NPII condicionan la aparición de la

enfermedad a una edad más temprana, como la sustitución del aa 1839T > C (Leu→Pro) y 1730G > C (Gly→Arg),³³ contrario a los individuos con mutaciones en PS como 279G > A (Ala→Thr),³⁴ ya que las mutaciones que alteran la eliminación del PS, pueden permitir la formación de algunas moléculas de proAVP normal aunque el alelo esté mutado, mientras que las mutaciones en el dominio NPII no lo permiten.¹⁶ A nivel del sistema nervioso central, esta enfermedad presenta un modelo neurodegenerativo cuando ocurren mutaciones en la región NPII y PS del gen AVP-NPII por dos vías hipotéticas, la primera como consecuencia del acumulo de proteínas mutantes en el RE^{4,6,18} y la segunda, por combinación de proteínas normales y mutantes como heteroligómeros improcesables,^{52,57,58,60} ambos modelos interfieren con la maduración de otras proteínas esenciales para la célula, condicionan la degeneración de neuronas magnocelulares y producen una lenta y progresiva pérdida neuronal en los pacientes como una característica secundaria de la enfermedad.^{5,20,61} Hasta la fecha, se desconocen las causas que originan la pérdida selectiva de neuronas magnocelulares en el hipotálamo y la preservación de neuronas parvocelulares, debido a que ambas producen AVP.^{24,54,57} Por otro lado, se ha descrito que la severidad en la retención de preproAVP mutada en el RE, varía entre las mutaciones descritas, sin embargo, es probable que no exista correlación alguna entre esta retención y la severidad de la enfermedad, debido a que se necesita tiempo para la acumulación de proAVP mutante en el RE, así como degradación intracelular, lo que supone aún más, que el inicio de la enfermedad es el resultado de variaciones individuales.^{5,57} Podemos resumir que estas diferencias individuales se atribuyen a factores ambientales y genéticos al momento de la síntesis y maduración de la hormona AVP, originadas por diferencias en la velocidad de producción del precursor mutante por variación en la expresión del gen y/o por la intensidad de estimulación neurohipofisial, así como diferencias en susceptibilidad a los efectos tóxicos del precursor mutante y su capacidad de degradación, finalmente variaciones en la secreción de la neurohipófisis por diferencias en el desarrollo de la glándula.¹⁶ Estudios posmortem de individuos con DINFad indican una pérdida selectiva de células vasopresinérgicas en el hipotálamo, este hallazgo se ha asociado con una disminución o ausencia de la señal hiperintensa de la pituitaria posterior (SHPP) cuando se realiza una IRM.^{14,15,29,54} Aún más, se observó que niños con la mutación ΔGlu presentaron la SHPP característica, mientras que adultos afectados

con la misma mutación mostraron una intensidad deficiente o nula.^{24,54} Sin embargo, este dato radiológico ha sido reportado en pacientes que cursan con falla renal y secreción incrementada de AVP y en forma poco frecuente, se ha observado una disminución en la SHPP en individuos aparentemente sanos.⁵⁴

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El diagnóstico de esta enfermedad no es difícil, ya que las pruebas son del todo diagnósticas, pero al tratarse de una enfermedad poco común, el diagnóstico de diabetes insípida no suele ser la primera opción. Debido a los reportes controversiales, se ha sugerido realizar, además de una IRM,²⁰ el análisis molecular en búsqueda de mutaciones en el gen AVP-NPII en familias con historia de DINFad antes del inicio de síntomas que manifiestan a la enfermedad, con la finalidad de ofrecer un adecuado diagnóstico, seguimiento clínico y tratamiento.^{5,19} Una vez realizado el diagnóstico, la administración de una terapia de sustitución con AVP exógena; 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (dDAVP) conduce a la remisión de los signos y síntomas de la enfermedad con lo que la calidad de vida del paciente mejora notablemente.^{13,29,44,62} En la actualidad, el modelo de Brattleboro también ha sido utilizado en terapia génica, induciendo la expresión de un gen AVP funcional en células del hipocampo o tejido muscular con resultados prometedores.⁶³

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra en C. Ingrid Patricia Dávalos y al Dr. César Peralta Coronado la revisión y comentarios al manuscrito.

REFERENCIAS

1. Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects. *Pituitary* 2004; 7: 33-3.
2. Ball S. Diabetes insipidus. *Medicine* 2005; 33: 18-9.
3. Mahía J, Bernal A. Trastornos del comportamiento regulatorio: polidipsia primaria, polidipsia secundaria y su tratamiento. *Int J Clin Health Psychol* 2007; 7: 509-25.
4. Abbes AP, Bruggeman B, van Den Akker EL, de Groot MR, Franken AA, Drexhage VR, Engel H. Identification of two distinct mutations at the same nucleotide position, concomitantly with a novel polymorphism in the vasopressin-neurophysin II gene (AVP-NP II) in two dutch families with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Clin Chem* 2000; 46: 1699-702.
5. Nijenhuis M, van den Akker EL, Zalm R, Franken AA, Abbes AP, Engel H, de Wied D, Burbach JP. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in a large Dutch kindred: effect of the onset of diabetes on growth in children and cell biological de-

- fects of the mutant vasopressin prohormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3410-20.
6. Wahlstrom JT, Fowler MJ, Nicholson WE, Kovacs WJ. A novel mutation in the preprovasopressin gene identified in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1963-8.
 7. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2836-46.
 8. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C, et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1629-36.
 9. Ito M, Mori Y, Oiso Y, Saito H. A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1991; 87: 725-8.
 10. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(7): 631-45.
 11. Mohn A, Acerini CL, Cheetham TD, Lightman SL, Dunger DB. Hypertonic saline test for the investigation of posterior pituitary function. *Arch Dis Child* 1998; 79: 431-4.
 12. Repaske DR, Summar ML, Krishnamani MRS. Recurrent mutations in the vasopressin-neurophysin II gene cause autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2328-34.
 13. Krishnamani MR, Phillips JA 3rd, Copeland KC. Detection of a novel arginine vasopressin defect by dideoxy fingerprinting. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 596-8.
 14. McLeod JF, Kovacs L, Gaskill MB, Rittig S, Bradley GS, Robertson GL. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a signal peptide mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 599A-G.
 15. Grant FD, Ahmadi A, Hosley CM, Majzoub JA. Two novel mutations of the vasopressin gene associated with familial diabetes insipidus and identification of an asymptomatic carrier infant. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3958-64.
 16. Siggaard C, Rittig S, Corydon TJ, Andreasen PH, Jensen TG, Andresen BS, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Pedersen EB. Clinical and molecular evidence of abnormal processing and trafficking of the vasopressin prohormone in a large kindred with familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to a signal peptide mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2933-41.
 17. Rutishauser J, Kopp P, Gaskill MB, Kotlar TJ, Robertson GL. Clinical and molecular analysis of three families with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a novel and recurrent mutations in the vasopressin-neurophysin II gene. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 649-56.
 18. Christensen JH, Siggaard C, Corydon TJ, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Rittig S. Differential cellular handling of defective arginine vasopressin (AVP) prohormones in cells expressing mutations of the AVP gene associated with autosomal dominant and recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4521-31.
 19. Heppner C, Kotzka J, Bullmann C, Krone W, Muller-Wieland D. Identification of mutations of the arginine vasopressin-neurophysin II gene in two kindreds with familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 693-6.
 20. Rittig S, Siggaard C, Ozata M, Yetkin I, Gregersen N, Pedersen EB, Robertson GL. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to substitution of histidine for tyrosine 2 in the vasopressin moiety of the hormone precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3351-5.
 21. Ye L, Li X, Chen Y, Sun H, Wang W, Su T, Jiang L, Cui B, Ning G. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus with linkage to chromosome 20p13 but without mutations in the AVP-NPII gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4388-93.
 22. Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frokiaer J, Nielsen S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 2001; 21: 231-8.
 23. Carrillo ER, González SJ, Calvo CB. Uso de la vasopresina en el estado de choque. *Gac Méd Méx* 2004; 140: 71-6.
 24. Yuasa H, Ito M, Nagasaki H, Oiso Y, Miyamoto S, Sasaki N, Saito H. Glu-47, which forms a salt bridge between neurophysin-II and arginine vasopressin, is deleted in patients with familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 600-4.
 25. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 671-94.
 26. Miller WL. Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 592-5.
 27. Sausville E, Carney D, Battey J. The human vasopressin gene is linked to the oxytocin gene and is selectively expressed in a cultured lung cancer cell line. *J Biol Chem* 1985; 260: 10236-41.
 28. Friberg MA, Spiess M, Rutishauser J. Degradation of wild-type vasopressin precursor and pathogenic mutants by the proteasome. *J Biol Chem* 2004; 279: 19441-7.
 29. Bahnsen U, Oosting P, Swaab DF, Nahke P, Richtel D, Schmale H. A missense mutation in the vasopressin-neurophysin precursor gene cosegregates with human autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *EMBO J* 1992; 11: 19-23.
 30. Calvo B, Bilbao JR, Urrutia I, Ezaguirre J, Gaztambide S, Castaño L. Identification of a novel nonsense mutation and a missense substitution in the vasopressin-neurophysin II gene in two Spanish kindreds with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 995-7.
 31. Willcutts MD, Felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 1303-07.
 32. Rutishauser J, Boni-Schnetzler M, Boni J, Wichmann W, Huisman T, Vallotton MB, Froesch ER. A novel point mutation in the translation initiation codon of the pre-pro-vasopressin-neurophysin II gene: cosegregation with morphological abnormalities and clinical symptoms in autosomal dominant neurohypophyseal diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 192-8.
 33. Rittig S, Robertson GL, Siggaard C, Kovács L, Gregersen N, Nyborg J, Pedersen EB. Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysin II gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 107-17.
 34. Ito M, Oiso Y, Murase T, Kondo K, Saito H, Chinzei T, Racchi M, Lively MO. Possible involvement of inefficient cleavage of preprovasopressin by signal peptidase as a cause for familial central diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1993; 91: 2565-71.
 35. Rutishauser J, Kopp P, Gaskill MB, Kotlar TJ, Robertson GL. A novel mutation (R97C) in the neurophysin moiety of preprovasopressin-neurophysin II associated with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 89-92.
 36. Baglioni S, Corona G, Maggi M, Serio M, Peri A. Identification of a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene affecting the sixth intrachain disulfide bridge of the neurophysin II moiety. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 605-11.
 37. DiMeglio LA, Gagliardi PC, Browning JE, Quigley CA, Repaske DR. A missense mutation encoding cys(67)gly in neurophysin II is associated with early onset autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 39-44.

38. Santiprabhob J, Browning J, Repaske D. A missense mutation encoding Cys73Phe in neurophysin II is associated with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 112-18.
39. Gagliardi PC, Bernasconi S, Repaske DR. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a missense mutation encoding Gly23?Val in neurophysin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3643-6.
40. Repaske D, Browning J. A de novo mutation in the coding sequence for neurophysin-II (Pro24-Leu) is associated with onset and transmission of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 421-7.
41. Wolf MT, Dotsch J, Metzler M, Holder M, Repp R, Rascher W. A new missense mutation of the vasopressin-neurophysin II gene in a family with neurohypophyseal diabetes insipidus. *Horm Res* 2003; 60: 143-7.
42. Skordis N, Patsalis PC, Hettinger JA, Kontou M, Herakleous E, Krishnamani MR, Phillips JA 3rd. A novel arginine vasopressin-neurophysin II mutation causes autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus and morphologic pituitary changes. *Hormone Research* 2000; 53: 239-45.
43. Miyakoshi M, Kamoi K, Murase T, Sugimura Y, Oiso Y. Novel mutant vasopressin-neurophysin II gene associated with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Endocr J* 2004; 51: 551-6.
44. Nagasaki H, Ito M, Yuasa H, Saito H, Fukase M, Hamada K, Ishikawa E, Katakami H, Oiso Y. Two novel mutations in the coding region for neurophysin-II associated with familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1352-6.
45. Ueta Y, Taniguchi S, Yoshida A, Murakami I, Mitani Y, Hisatome I, Manabe I, Sato R, Tsuboi M, Ohtahara A, Nanba E, Shigemasa C. A new type of familial central diabetes insipidus caused by a single base substitution in the neurophysin II coding region of the vasopressin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1787-90.
46. Elias PC, Elias LL, Torres N, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J, Castro M. Progressive decline of vasopressin secretion in familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus presenting a novel mutation in the vasopressin-neurophysin II gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 511-8.
47. Fujii H, Iida S, Moriwaki K. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a novel mutation in the vasopressin-neurophysin II gene. *Int J Mol Med* 2000; 5: 229-34.
48. Bullmann C, Kotzka J, Grimm T. Identification of a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene in familial central diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 134-7.
49. Schmale H, Richter D. Single base deletion in the vasopressin gene is the cause of diabetes insipidus in Brattleboro rats. *Nature* 1984; 308: 705-9.
50. Schmale H, Borowiak B, Holtgreve-Grez H, Richter D. Impact of altered protein structures on the intracellular traffic of a mutated vasopressin precursor from Brattleboro rats. *Eur J Biochem* 1989; 182: 621-7.
51. van den Akker EL, de Groot MR, Abbes AP, Bruggeman EJ, Franken AA, Engel H. Identification of a new mutation (CysII6Gly) in a family with neurogenic diabetes insipidus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 941-5.
52. Nijenhuis M, Zalm R, Burbach JP. Mutations in the vasopressin prohormone involved in diabetes insipidus impair endoplasmic reticulum export but not sorting. *J Biol Chem* 1999; 274: 21200-08.
53. Calvo B, Bilbao JR, Rodriguez A, Rodriguez-Arnao MD, Castaño L. Molecular analysis in familial neurohypophyseal diabetes insipidus: early diagnosis of an asymptomatic carrier. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3351-4.
54. Mahoney CP, Weinberger E, Bryant C, Ito M, Jameson JL, Ito M. Effects of aging on vasopressin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to the DeltaE47 neurophysin mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 870-6.
55. Nijenhuis M, Zalm R, Burbach JP. A diabetes insipidus vasopressin prohormone altered outside the central core of neurophysin accumulates in the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 167: 55-67.
56. Beuret N, Rutishauser J, Bider MD, Spiess M. Mechanism of endoplasmic reticulum retention of mutant vasopressin precursor caused by a signal peptide truncation associated with diabetes insipidus. *J Biol Chem* 1999; 274: 18965-72.
57. Repaske DR, Medlej R, Gultekin EK. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1-Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 51-6.
58. Kanemitsu N, Kawauchi A, Nishida M. Familial central diabetes insipidus detected by nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1063-5.
59. Boson WL, Sarubi JC, D'Alva CB. A signal peptide mutation of the arginine vasopressin gene in monozygotic twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 108-10.
60. Ito M, Yu RN, Jameson JL, Ito M. Mutant vasopressin precursors that cause autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus retain dimerization and impair the secretion of wild-type proteins. *J Biol Chem* 1999; 274: 9029-37.
61. Ito M, Jameson JL, Ito M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. *J Clin Invest* 1997; 99: 1897-905.
62. Holcomb SS. Diabetes insipidus. *Dimens Crit Care Nurs* 2002; 21: 94-7.
63. Yoshida M, Iwasaki Y, Asai M, Nigawara T, Oiso Y. Gene therapy for central diabetes insipidus: effective antidiuresis by muscle-targeted gene transfer. *Endocrinology* 2004; 145: 261-8.

Reimpresos:

Dra. en C. Evelia Leal-Ugarte
 Unidad Académica de Ciencias
 de la Salud y Tecnología.
 Universidad Autónoma de Tamaulipas
 Carretera Sendero Nacional Km. 3
 87349, H. Matamoros, Tamps.,
 Tel.: (868) 8110-600 Ext. 6095
 Fax: (868) 8110-601
 Correo electrónico: elugarte@uat.edu.mx

Recibido el 19 de febrero de 2008.
 Aceptado el 11 de junio de 2008.