

# Υποαλδοστερονισμός: Αίτια-κλινική εικόνα-διάγνωση-θεραπεία

**Δρ. Νικόλαος Ποντικίδης**

Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Τμήματος Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη  
και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο “ΠΑΝΑΓΙΑ”, Θεσσαλονίκη

## I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υποαλδοστερονισμός ονομάζεται η κατάσταση της ανεπαρκούς παραγωγής ή δράσης της αλδοστερόνης. Συνηθέστερα συνδυάζεται και με ανεπάρκεια της έκκρισης της κορτιζόλης στο πλαίσιο της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και ως μεμονωμένη διαταραχή. Ο μεμονωμένος υποαλδοστερονισμός ειδικότερα, είναι μια σχετικά σπάνια κατάσταση η οποία οφείλεται σε συγγενή ή επίκτητα αίτια που μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπαρκή σύνθεση ή σε μειωμένη δραστικότητα της αλδοστερόνης στους ιστούς-στόχους.

Σταθερό εύρημα είναι η υπερκαλιαιμία λόγω πλημμελούς νεφρικής απέκκρισης καλίου και ανάλογα με το αίτιο, η μεταβολική οξέωση, η υπερχλωραιμία, η αφυδάτωση και η υπονατριαιμία. Η υπερκαλιαιμία είναι δυνατόν να είναι ασυμπτωματική ή να προκαλεί νευρομυϊκά συμπτώματα ή αρρυθμίες.

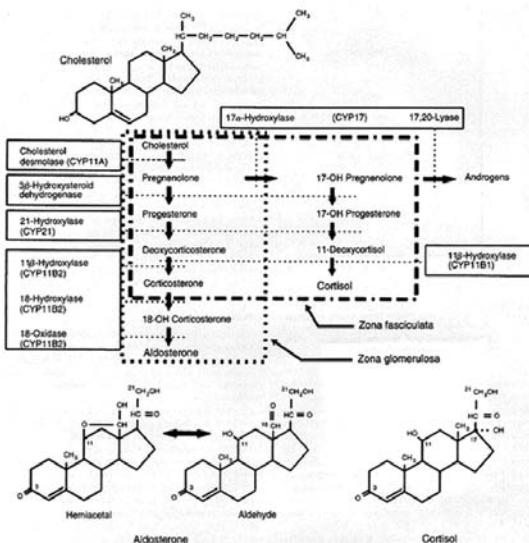
Προϋπόθεση για τη διερεύνηση του υποαλδοστερονισμού είναι η επιμένουσα υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό χρόνιας νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας και οι οποίοι δεν λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά φάρμακα, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη, ηπαρίνη κ.α. Ωστόσο, η ενδελεχής διαφορική διάγνωση και η αιτιολογημένη θεραπεία απαιτούν επαρκή κατανόηση της βιοσυνθετικής οδού και των μηχανισμών δράσης της αλδοστερόνης.

Στην παρούσα ανασκόπηση κρίνεται απαραίτητο να προηγηθεί μια υπενθύμιση της βιοσυνθετικής οδού της αλδοστερόνης και του τρόπου δράσης της προκειμένου να κατανοηθεί η αιτιοπαθογένεια του υποαλδοστερονισμού κατά κύριο λόγο, και στη συνέχεια η κλινική συμπτωματολογία, η διάγνωση και η θεραπευτική του αντιμετώπιση.

## II. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η αλδοστερόνη είναι το κύριο αλατοκορτικοειδές που συντίθεται στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης (εξωτερική) του φλοιού των επινεφριδίων. Η βιοσύνθεσή της διευκολύνεται από την έκφραση στη σπειροειδή ζώνη ειδικών ενζύμων

με κυριότερο εκπρόσωπο τη συνθετάση της αλδοστερόνης, η οποία είναι το προϊόν του γονιδίου CYP11B2<sup>1</sup>. Η απουσία αντίθετα της έκφρασης του γονιδίου CYP17 στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης<sup>1</sup> ερμηνεύει την αδυναμία σύνθεσης γλυκοκορτικοειδών στη συγκεκριμένη ζώνη. Η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης ρυθμίζεται από τρεις κυρίως παράγοντες: την ACTH, τα επίπεδα K του ορού και την αγγειοτενσίνη II (AT II). Από τους παραπάνω παράγοντες κυρίαρχο ρόλο κατέχει η AT II. Η ρενίνη, η οποία παράγεται από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής των νεφρικών σωματίων τα οποία απαντούν στο μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο μέσω ειδικών τασεούποδοχέων που ευρίσκονται στο τοίχωμα των προσαγωγών αρτηριολίων, είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο το οποίο διασπά το αγγειοτενσινογόνο στο δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I. Αυτή στη συνέχεια μετατρέπεται με τη βοήθεια του (MEA) στο οκταπεπτίδιο AT II. Η τελευταία συνδέεται με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης και στη συνέχεια διεγείρει την έκφραση και δραστηριότητα της συνθετάσης της αλδοστερόνης μέσω της επαγωγής της Ca/καλμοδουλίνη εξαρτώμενης πρωτεΐνικής κινάσης<sup>2</sup>. Η συνδυασμένη δράση της AT II και της αλδοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση της επιθηλιακής επαναρρόφησης του νατρίου και την αναστολή της έκκρισης της ρενίνης. Η επιθηλιακή επαναρρόφηση του νατρίου, που είναι η κύρια δράση της αλδοστερόνης, λαμβάνει χώρα μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, που εκφράζεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα των άπω και αθροιστικών νεφρικών σωληναρίων, του εντέρου, όπως επίσης και στους σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αιδένες και τέλος, σε μη επιθηλιακά κύτταρα της καρδιάς και του ΚΜΣ<sup>3</sup>. Η τελική οδός σύνθεσης της αλδοστερόνης γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου συνθετάση της αλδοστερόνης και περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές αντιδράσεις: α) την υδροξυλίωση της 11-δεοξυκορτικοστερόνης στη θέση 11β σε κορτικοστερόνη, β) την υδροξυλίωση επίσης της κορτικοστερόνης στη θέση 18 σε 18-OH-κορτικοστερόνη, και γ) την οξειδώση της τελευταίας στη θέση 18 προκειμένου να μετατραπεί σε αλδοστερόνη<sup>4</sup>. Η συνθετάση της αλδοστερόνης είναι ένα μιτοχονδριακό ένζυμο του κυτοχρώματος P 450, και κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP11B2 το οποίο ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 8 και στη θέση 224.3, 40kb περίπου μακρύτερα από το γονίδιο CYP11B1. Το τελευταίο κωδικοποιεί το στεροειδικό ένζυμο 11β-υδροξυλάση που είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση της κορτιζόλης<sup>5</sup> (εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Pathways of Adrenal Steroid Biosynthesis.

The pathways of biosynthesis of aldosterone and cortisol from cholesterol are shown. The chemical structures of these substances appear at the bottom and top of the figure, respectively. Aldosterone exists in two conformations (18-aldehyde and hemiacetal) that are freely interconvertible; the hemiacetal predominates under physiologic conditions. The enzymes responsible for each biosynthetic step are shown at the left; the last three enzymatic conversions required for aldosterone biosynthesis are mediated by a single enzyme, aldosterone synthase (CYP11B2). The conversions that take place within the zona glomerulosa and the zona fasciculata are indicated.

### III. ΥΠΟΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια παραγωγής της αλδοστερόνης είναι δυνατόν να συνυπάρχει με ανεπάρκεια και των γλυκοκορτικοειδών οπότε ονομάζεται πλήρης ή συνδυασμένη είτε να είναι ανεξάρτητη (μεμονωμένη ή εκλεκτική φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια).

#### Πλήρης ή συνδυασμένη ανεπάρκεια αλδοστερόνης

Η πλήρης ανεπάρκεια της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων (νόσος Addison) μπορεί να είναι το αποτέλεσμα φλεγμονής, τραυματισμού, αυτοάνοσης διεργασίας, γενετικών διαταραχών όπως π.χ. η λιποειδική υπερπλασία, η αδρενολευκοδυστροφία, η συγγενής επινεφριδική υποπλασία, ή τέλος, να οφείλεται σε γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με την επάρκεια ειδικών ενζύμων που παίρνουν μέρος στη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης7.

Δύο από τις ενζυμικές αυτές διαταραχές και συγκεκριμένα η ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης και της 3β-υδροξυστεροειδικής δευδρογενάσης, σχετίζονται με συνδυασμένη ανεπάρκεια της παραγωγής γλυκο- και αλατοκορτικοειδών. Ασθενείς με ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης ή της 17α-υδροξυλάσης, παρότι προκαλούν υποαλδοστερονισμό δεν έχουν τις ανάλογες εκδηλώσεις, διότι εμφανίζουν περίσσεια δεοξυκορτικοστερόνης η οποία είναι εγγύτερα του βιοσυνθετικού αποκλεισμού και έχει ισχυρή αλατοκορτικοειδική δράση<sup>8</sup>.

### ***Μεμονωμένη ή εκλεκτική ανεπάρκεια αλδοστερόνης***

Σε σπάνιες περιπτώσεις η ανεπάρκεια της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων είναι δυνατόν να αφορά μόνο στη παραγωγή ή δράση της αλδοστερόνης, ενώ η βιοσυνθεση κορτιζόλης και στερινοειδικών ορμονών του φύλου είναι απολύτως φυσιολογική. Τα διάφορα αίτια του υποαλδοστερονισμού παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Για πρακτικούς λόγους η ταξινόμηση των αιτίων ακολουθεί τα στάδια που οδηγούν στην απελευθέρωση και δράση της αλδοστερόνης. Καταστάσεις επομένως που οδηγούν στη μειωμένη έκκριση ρενίνης προκαλούν υπορρενιναϊμικό υποαλδοστερονισμό, ενώ οι παράγοντες που προκαλούν μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης από τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων ή ανεπαρκή δράση στην περιφέρεια οδηγούν σε υπερρενιναϊμικό υποαλδοστερονισμό.

### ***A. Σύνδρομα υπορενιναϊμικού υποαλδοστερονισμού***

Ο υπορενιναϊμικός υποαλδοστερονισμός είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα παραγωγής ρενίνης μετα διέγερση από κατάλληλα ερεθίσματα καθώς και ΑΤ ΙΙ, σε συνδυασμό με υποαλδοστερονισμό<sup>10</sup>. Είναι ίσως το συχνότερο αίτιο μεμονωμένου υποαλδοστερονισμού. Είναι γνωστό επίσης και ως σύνδρομο νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου 4. Συχνότερα παρατηρείται σε μέσης και μεγάλης ηλικίας άτομα, κυρίως άνδρες. Στο 50 % των περιπτώσεων συνυπάρχει σαιχαρώδης διαβήτης συνήθως με σύνοδο αγγειοπάθεια και/ή νευροπάθεια και στο 80%, κάποιου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>8</sup>. Είναι συχνότερος σε διάμεσες σωληναριοπάθειες, ωστόσο μπορεί να συνυπάρχει με οποιονδήποτε τύπο νεφροπάθειας όπως π.χ. σπειραματονεφρίτιδα, ουρική νεφροπάθεια, πυελούνεφροπάθεια και σε νεφροπάθεια από πολλαπλούν μυελώμα, ΣΕΛ, μικτές κρυοσφαιριναϊμίες, νεφρολιθίαση, νεφροπάθεια εξ αναλγητικών, μολυβδίαση και AIDS<sup>7,8</sup>. Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση ρενίνης όπως π.χ. αγωνιστές α-αδρενεργι-

κών υποδοχέων, αναστολείς β-αδρενεργικών υποδοχέων, αναστολείς συνθετάσης των προσταγλανδινών κ.α. (Πίνακας 1).

*Πίνακας 1. Ταξινόμηση αιτίων υποαλδοστερονισμού<sup>7,8,9</sup>*

A. Σύνδρομο υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού

Μειωμένη σύνθεση ρενίνης

Ιδιοπαθής

Δευτεροπαθής

Σακχαρώδης διαβήτης

Νεφρική νόσος

Αυτόνομη νευροπάθεια

AIDS

Φάρμακα

Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2

B. Σύνδρομο υπερρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού

Συνδυασμένη ανεπάρκεια αλδοστερόνης-κορτιζόλης

Συγγενή αίτια

Υποπλασία επινεφριδίων

Υπερπλασία επινεφριδίων

Ανεπάρκεια δεσμολάσης χοληστερόλης

Ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης

Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης

Ανεπάρκεια 11-υδροξυλάσης

Αδρενολευκοδυστροφία, αδρενομυελολευκοπάθεια

Επίκτητα αίτια

Αυτοάνοση πολυενδροεκρινοπάθεια

Φλεγμονές (μικρόβια, μύκητες)

Διηθητικά νοσήματα (αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοειδωση, νεοπλάσματα μεταστατικά)

Επινεφριδεκτομή (αμφ/ρη)

Φάρμακα (μετυραπόνη, μιτοτάνη, αμινογλουτεθιμίδη, κετοκοναζόλη, τριλοστάνη)

Ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA)

Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II

Αναστολείς διαύλων Ca

Μεμονωμένη ανεπάρκεια αλδοστερόνης

Ανεπάρκεια συνθετάσης αλδοστερόνης

Τύπου I

Τύπου II

Βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Πρώιμη ανεπάρκεια σπειροειδούς ζώνης στο πλαίσιο πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας

Καταστολή σπειροειδούς ζώνης

Ετερόπλευρη αφαίρεση αλδοστερονώματος

Διακοπή αλατοκορτικοειδών

Ηπαρίνη

Μειωμένη δράση αλδοστερόνης

Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1

Χορήγηση ή έκκριση ανταγωνιστών αλδοστερόνης

Σπειρονολακτόνη

Προγεσταγόνα

Τριμεθοπρίμη

Αμιλορίδη

Εκλεκτικοί αποκλειστές αλδοστερόνης

Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως μειωμένη μετατροπή προρενίνης σε ρενίνη, με συνέπεια να έχουν χαμηλά επίπεδα δραστικής ρενίνης πλάσματος και αλδοστερόνης τα οποία δεν αυξάνονται μετά τα ανάλογα διεγερτικά ερεθίσματα. Σταθερό εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η υπερκαλιαιμία σε ποσοστό 100% των ασθενών, εύρημα δυσανάλογα συχνό σε σχέση με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, η μεταβολική υπερχλωραιμική οξέωση (70%) και η υπονατριαιμία στο 50% περίπου των ασθενών<sup>11</sup>. Η ακριβής ωστόσο ποσότητα του νατρίου και του ολικού ύδατος του σώματος, όπως και του δραστικού όγκου του πλάσματος δεν είναι σε όλους σταθερή. Μερικοί από τους ασθενείς εμφανίζουν παραδόξως υπέρταση, ενώ θα αναμένονταν ορθοστατική υπόταση. Έτσι, μολονότι η εικόνα των ηλεκτρολυτών είναι χαρακτηριστική, ο όγκος πλάσματος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή και αυξημένος.

Από πλευράς κλινικής συμπτωματολογίας συνήθως οι ασθενείς εμφανίζουν ασυμπτωματική υπερκαλιαιμία σε συνδυασμό με κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κατά προσέγγιση έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ποσοστό 30-60% αυτής που αντιστοιχεί στην ηλικία του ασθενούς). Οι ασθενείς με τέτοιου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια σπανίως εμφανίζουν υπερκαλιαιμία.

Ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός αποτελεί σε ποσοστό 50-70% το αίτιο ανεξήγητης υπερκαλιαιμίας. Ενίστε οι ασθενείς εμφανίζουν μυϊκή αδυναμία ή καρδιακές αρρυθμίες. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών ωστόσο είναι ασυμπτωματικοί και σε αντίθεση με την ορθοστατική υπόταση που παρατηρείται συνήθως στον υποαλδοστερονισμό, πολλοί ασθενείς είναι υπερτασικοί.

Στην κατηγορία του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού ανήκει και ο ψευδούποαλδοστερονισμός τύπου II ή σύνδρομο Gordon όπως ήταν γνωστός παλαιότερα [Πίνακας 1]. Ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν ορισμένες από τις εκδηλώσεις που έχουν οι ασθενείς με ψευδούποαλδοστερονισμό τύπου I (βλ. κατωτέρω), όπως υπερκαλιαιμία και υπερχλωραιμική οξεώση, αλλά έχουν συνήθως φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, παρουσιάζουν αντί για απώλεια, κατακράτηση νατρίου, ήπια υπέρταση και κατεσταλμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος<sup>8</sup>.

### B. Σύνδρομα υπερρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού

Τα σύνδρομα του υπερρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού είναι δυνατόν να οφείλονται: 1) σε ανεπάρκεια των ενζύμων που παίρνουν μέρος στη σύνθεση της αλδοστερόνης, 2) σε δευτεροπαθή ανεπάρκεια των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης και γ) σε περιφερική αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης.

#### 1. Συγγενής μεμονωμένος υποαλδοστερονισμός οφειλόμενος σε ενζυμικές ανεπάρκειες

Η σπάνια αυτή διαταραχή οφείλεται σε εγγενή αδυναμία μετατροπής της δεοξυκορτικοστερόνης σε αλδοστερόνη, αντίδραση που απαιτεί την παρουσία του ενζύμου συνθετάση της αλδοστερόνης γνωστού παλαιότερα και ως μεθυλοξειδάση της κορτικοστερόνης<sup>8</sup>. Οι ασθενείς με αυτήν την ενζυμική διαταραχή εμφανίζουν υποαλδοστερονισμό σε συνδυασμό με απολύτως φυσιολογική βιοσυνθετική δραστηριότητα του φλοιού σε κορτιζόλη και στερινοειδικές ορμόνες του φύλου. Η διαταραχή αυτή πρωτοπεριγράφτηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1960/12 ως μεμονωμένη ανεπάρκεια αλδοστερόνης που οφείλεται σε διακοπή της βιοσυνθετικής της οδού στα τελικά στάδια (μετατροπή της δεοξυκορτικοστερόνης σε αλδοστερόνη). Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με τη συγκεκριμένη διαταραχή ανευρέθηκε μεταξύ Ιρανών εβραϊκής καταγωγής οι οποίοι εμφανίζουν δύο ομόζυγες μεταλλάξεις (R181W στο εξόνιο 3 και V386A στο εξόνιο 7)<sup>13</sup>. Ωστόσο, η νόσος έχει τεκμηριωθεί και σε πολλούς άλλους ασθενείς προερχόμενους τόσο από Ευρώπη όσο και από Β. Αμερική αλλά και από Αυστραλία και Ιαπωνία<sup>13</sup>.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η συνθετάση της αλδοστερόνης καταλύει τη μετατροπή της δεοξυκορτικοστερόνης σε αλδοστερόνη, διαδικασία που ολοκληρώνεται σε τρία διαδοχικά στάδια (εικόνα 1). Μολονότι διάφορες μεταλλάξεις του γονιδίου CYP11B2 ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις μεμονωμένης συγγενούς ανεπάρκειας της αλδοστερόνης, ενδεχομένως ευθύνονται και άλλοι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες για τη διαταραχή αυτή χωρίς να ανιχνεύονται ανάλογες μεταλλάξεις του γονιδίου<sup>15</sup>.

### *Βιοχημικές εκδηλώσεις*

Δύο μορφές ανεπάρκειας της συνθετάσης της αλδοστερόνης έχουν αναγνωριστεί. Ο τύπος I και ο τύπος II της ανεπάρκειας της συνθετάσης της αλδοστερόνης. Καί οι δύο τύποι εμφανίζουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, διαφέρουν όμως στην εικόνα των στερινοειδών που εκκρίνονται. Τα επίπεδα της δεοξυκορτικοστερόνης του ορού όπως και η απέκκριση των μεταβολικών παραγώγων της κορτικοστερόνης στα ούρα είναι αυξημένα και στους δύο τύπους σε σχέση με τα μεταβολικά παράγωγα της κορτιζόλης στα ούρα. Αντίθετα, τα επίπεδα ορού και ούρων της 18-υδροξυκορτικοστερόνης είναι στο μεν τύπο I ελαφρώς ελλατωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ ανευρίσκονται εξαιρετικά αυξημένα στον τύπο II. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης ορού ή και των μεταβολιτών της στα ούρα (τετραυδροστερόνη) είναι μη-ανιχνεύσιμα στον τύπο I, ενώ στον τύπο II, η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών της αλδοστερόνης ανευρίσκεται ελαφρώς μειωμένη και τα επίπεδα της αλδοστερόνης του ορού είναι συνήθως φυσιολογικά<sup>16</sup>, ιδιαίτερα στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες. Έτσι η ανεπάρκεια του τύπου II μπορεί εύκολα να διαγνωστεί από την πολύ μεγάλη αύξηση της αναλογίας της 18-υδροξυκορτικοστερόνης προς αλδοστερόνη είτε στα ούρα είτε στον ορό (πάνω από 5, αλλά μπορεί να είναι και πολύ μεγαλύτερη)8. Η διαταραγμένη αυτή σχέση δεν μεταβάλλεται με την ηλικία και μπορεί να αποτελεί τη μοναδική βιοχημική διαταραχή της νόσου ιδιαίτερα στους ενήλικες. Αντίθετα, λόγω της μη ανιχνεύσιμης τιμής της αλδοστερόνης, ο λόγος αυτός δεν είναι χρήσιμος στον τύπο I της ανεπάρκειας της συνθετάσης της αλδοστερόνης.

### *Κλινικές εκδηλώσεις*

Η κλινική εκδήλωση της νόσου διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία και ποικίλει από αλατοκορτικοειδική κρίση λόγω απώλειας άλατος στα νεογνά, διαταραχές της γραμμικής ανάπτυξης στα παιδιά, μέχρι την ασυμπτωματική μορφή της νόσου που συναντάται κυρίως στους ενήλικες<sup>8,17</sup>. Ο χρόνος κλινικής εκδήλω-

οης της νόσου στα νεογνά είναι παρόμοιος με αυτόν στα νεογνά με συγγενή επι-νεφριδική υπερπλασία (συνήθως μετά τις πρώτες πέντε μέρες της ζωής και οπωσδήποτε μέσα στο πρώτο τρίμηνο) και συνηθέστερα εκδηλώνεται με συμπτώματα αφυδάτωσης που αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα ογηγούν σε shock και θάνατο. Τα νεογνά εμφανίζουν υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση με ή και χωρίς υπονατριαιμία. Τα νεογνά λόγω εγγενούς νεφρικής βλάβης και/ή αφυδάτωσης εμφανίζουν μετρίου βαθμού ουραιμία. Τα επίπεδα της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος ανευρίσκονται αυξημένα ενώ εκείνα της αλδοστερόνης χαμηλά. Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά εμφανίζουν επίσης διαταραχές ανάπτυξης, αλλά ως ενήλικες είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Οι ενήλικες επίσης είναι δυνατόν να έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης ακόμη και μετά από διεγερτικές δοκιμασίες<sup>18</sup>. Οι λόγοι που οδηγούν σε ύφεση της νόσου με την πρόσδοτη της ηλικίας δεν είναι γνωστοί. Ενδεχομένως να παίζει ρόλο η ωρίμανση του νεφρού, σε συνδυασμό με τη μειωμένη ανάγκη σε αλδοστερόνη προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιοστασία του νατρίου, όπως επίσης και η αυξημένη πρόσληψη νατρίου με την τροφή<sup>15</sup>.

## 2. Δεντρεροπαθής ανεπάρκεια των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης

### a. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Ο υπερρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής νοσηλείας με σοβαρή σήψη, καρδιογενές shock, νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, οξεία διαβητική κετοξέωση ή ηπατική ανεπάρκεια<sup>19,20</sup>. Ο κοινός κλινικός παρονομαστής που επηρεάζει τη βαρύτητα του υποαλδοστερονισμού στις καταστάσεις αυτές είναι η διάρκεια και η σοβαρότητα της καταπληξίας, η οποία είναι και η κυρίαρχη κλινική εκδήλωση. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στους ασθενείς αυτούς είναι αυξημένα και ανάλογα με τη βαρύτητα και την ένταση του stress, όπως και τα επίπεδα της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, τα οποία συνοδεύονται από δυσανάλογα χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης. Τα χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης αποδίδονται στην παρατεταμένη (πάνω από 48 ώρες) έκκριση ACTH που φαίνεται πως επηρεάζει τη δραστηριότητα της συνθετάσης της αλδοστερόνης<sup>22,23</sup>. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο λόγο 18-υδροξυκορτικοστερόνης προς αλδοστερόνη, όπως και μειωμένη απαντητικότητα της αλδοστερόνης στην έγχυση AT II. Επικουρικό ρόλο φαίνεται πως παίζουν η υποξία και διάφορες προφλεγμονώδις κυτταροκίνες, όπως ενδεχομένως και τα υψηλά επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου<sup>24</sup>. Τέλος, σημαντικό ρόλο έχουν και τα διάφορα φάρμακα που χορηγούνται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η

κατάσταση αυτή του δευτεροπαθούς υποαλδοστερονισμού δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία, πλέον αυτής που απαιτείται για την ανάνηψη του ασθενούς.

*β. Μετεγχειρητικός υποαλδοστερονισμός*

Μια άλλη αιτία δευτεροπαθούς υποαλδοστερονισμού είναι η καταστολή της σπειροειδούς ζώνης του αντίθετου επινεφριδίου, λόγω αλδοστερονώματος που προκαλεί μια κατάσταση χρόνιας υπερογκαμίας. Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, μπορεί να παρατηρηθεί παροδικός υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός που χαρακτηρίζεται από ορθοστατική υπόταση και υπερκαλιαιμία<sup>7</sup>. Η κατάσταση αναστρέφεται συνήθως μέσα σε λίγες εβδομάδες. Εφόσον όμως χρειασθεί μπορεί να χορηγηθεί 9α-φθοριοϋδροκορτιζόνη.

*γ. Δευτεροπαθής υποαλδοστερονισμός λόγω φαρμακευτικής αναστολής της σύνθεσης αλδοστερόνης*

Διάφορα φάρμακα (κυκλοσπορίνη, ηπαρίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου κ.α.) είναι δυνατόν να αναστείλουν την παραγωγή αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη.

Η μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να προκαλέσει σοβαρό υποαλδοστερονισμό και υπερκαλιαιμία λόγω απενθείας τοξικής επίδρασης στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης που εκδηλώνεται με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό και ατροφία της σπειροειδούς ζώνης<sup>25</sup>. Η κυκλοσπορίνη σταματά την επαγώμενη από την AT II παραγωγή αλδοστερόνης και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την βιοσυνθετική ικανότητα των φλοιοεπινεφριδικών κυττάρων<sup>26</sup>. Αναστέλλει επίσης και τη δραστηριότητα του υποδοχέα της αλδοστερόνης, ενώ δεν επηρεάζει τη σύνδεση της τελευταίας με τον υποδοχέα της<sup>27</sup>. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν κυρίως την παραγωγή της αλδοστερόνης και ορισμένες φορές είναι δυνατόν να επηρεάσουν και την έκκρισή της<sup>8</sup>. Οι βαναστολείς αναστέλλουν την έκκριση της ρενίνης και προκαλούν υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό, ενώ οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών, εμποδίζουν την απελευθέρωση ρενίνης<sup>8</sup>. Οι α-ΜΕΑ όπως και τα καλιοσυντηριτικά διουρητικά μπορεί να συμβάλουν στον υποαλδοστερονισμό και την υπερκαλιαιμία. Η σπειρονολακτόνη, από την άλλη μεριά έχει διπλή δράση, αναστέλλει τη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης και ανταγωνίζεται τη δράση της σε επίπεδο υποδοχέων. Η αμινογλουτεθιμίδη, η μετυραπόνη και η τριλοστάνη αναστέλλουν διάφορα ένζυμα που παίρνουν μέρος στη σύνθεση αλατο- και γλυκοκορτικοειδών. Τέλος, διάφοροι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές είναι δυνατόν να

επηρεάσουν την έκκριση της αλδοστερόνης σε ορισμένα άτομα<sup>8</sup>.

### 3. Περιφερική αντίσταση στη δράση της αλδοστερόνης (ψευδοϋποαλδοστερονισμός)

Το σύνδρομο του πρωτοπαθούς ψευδουποαλδοστερονισμού είναι μια κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης σε συνδυασμό με κλινικά σημεία-συμπτώματα υποαλδοστερονισμού. Σε αυτά περιλαμβάνονται η απώλεια άλατος, διαταραχές της ανάπτυξης στο νεογνό, υψηλά επίπεδα νατρίου στα ούρα, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση. Τα επίπεδα ωστόσο της ρενίνης και της αλδοστερόνης ανευρίσκονται αυξημένα. Τα επίπεδα της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος είναι συνήθως δυσανάλογα αυξημένα σε σχέση με εκείνα της αλδοστερόνης<sup>8,28</sup>. Η υπόνοια ύπαρξης ψευδουποαλδοστερονισμού τίθεται όταν ασθενείς με τα παραπάνω βιοχημικά χαρακτηριστικά, δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση αλατοκορτικοειδών (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2.** Κριτήρια διάγνωσης οικογενειών ψευδουπο-αλδοστερονισμού 7,8,28,29

- Δυσανάλογα αυξημένη νεφρική απέκκριση νατρίου
- Υπονατριαιμία
- Υπερκαλιαιμία
- Μεταβολική οξέωση
- Αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης ορού και ούρων
- Δυσανάλογα αυξημένη δραστηριότητα πλάσματος
- Ελαττωμένος αριθμός υποδοχέων αλδοστερόνης στα περιφερικά - μονοπύρηνα λεμφοκύτταρα
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό

Στην αρχική της μορφή η νόσος που πρωτοπεριγράφθηκε από τους Cheek και Perry το 1958<sup>30</sup>, χαρακτηρίζονταν ως σπάνια, συγγενής διαταραχή, που οδηγούσε στην απώλεια άλατος στα νεογνά και οφείλονταν στη μειωμένη νεφροσωληναριακή ανταπόκριση στα αλατοκορτικοειδή. Σήμερα αναγνωρίζονται τρείς τύποι της νόσου. Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1, 2 και 3. Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1 μπορεί επίσης να διακριθεί σε δύο ξεχωριστούς υποτύπους ανάλογα με τα ιδιαίτερα γενετικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Τον νεφρικό υπότυπο, που κληρονομείται ως μια αυτοσωματική προεξάρχουσα μορφή της νόσου, και τον γενικευμένο υπότυπο που κληρονομείται ως αυτοσωματική-υπολλειπόμενη μορφή<sup>8</sup>.

Ο πρώτος (νεφρικός) υπότυπος είναι συνήθως λιγότερο σοβαρός, και η κατάσταση του ασθενούς βελτιώνεται σε σημείο που μέχρι τα πρώτα παιδικά χρόνια η νόσος να μη χρειάζεται πλέον θεραπεία. Αντίθετα, ο δεύτερος υπότυπος του τύπου 1 του ψευδουποαλδοστερονισμού είναι μια πολυνοργανική διαταραχή στην οποία παρουσιάζεται αντίσταση στα αλατοκορτικοειδή τόσο από το νεφρό, όσο και από άλλους αδένες και το έντερο<sup>16</sup>. Δεν βελτιώνεται με την πρόοδο της ηλικίας και συνεχίζεται και στην ενήλικη ζωή<sup>31</sup>. Για τον νεφρικό υπότυπο της νόσου ευθύνονται διάφορες ετερόξυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Μέχρι πρόσφατα είχαν αναγνωριστεί 17 μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών<sup>8</sup>. Έχουν μάλιστα αναγνωριστεί μέχρι και 3 και 4 διαφορετικές μεταλλάξεις στον ίδιο ασθενή<sup>32,33</sup>. Σε αντίθεση με τον παραπάνω υπότυπο, για την γενικευμένη μορφή του ψευδουποαλδοστερονισμού τύπου 1, ευθύνονται ομόδυνες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στην υποομάδα α κυρίως και σε μικρότερη έκταση στις υποομάδες β και γ του γονιδίου Ena C<sup>34,35</sup>.

Ο τύπος 2 του ψευδούποαλδοστερονισμού, γνωστός και ως σύνδρομο Gordon, ενώ διατηρεί ορισμένες εκδηλώσεις που εμφανίζουν οι ασθενείς με τον τύπο 1, όπως υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση, αντίθετα, συνοδεύεται από κατακράτηση άλατος και υπέρταση και κατεσταλμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος<sup>36</sup>. Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε μεταλλάξεις των πρωτεΐνων της οικογένειας της κινάσης σερίνης-θρεονίνης (WNK 1 και WNK 2) οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δραστηριότητας του συμμεταφορέα Na-Cl στα αθροιστικά σωληνάρια της φλοιώδους και μυελώδους μοίρας του νεφρού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου χωρίς αντίστοιχη αποβολή ιόντων καλίου και H+, κάτι που οδηγεί σε υπερκαλιαιμία, υπέρταση, αύξηση όγκου πλάσματος και δευτεροπαθώς σε υπορρειναιμικό υποαλδοστερονισμό<sup>37</sup>.

Τέλος, ο τύπος 3 του ψευδούποαλδοστερονισμού είναι μια επίκτητη, συνήθως παροδική μορφή αντίστασης στη δράση της αλδοστερόνης που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με αποφρακτική και φλεγμονώδη ουροπάθεια, όπως και σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια άλατος. Το σήμα κατατεθέν είναι η ελαττωμένη GFR<sup>8</sup>.

#### IV. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΥ

Η θεραπεία του υποαλδοστερονισμού ποικίλει ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της νόσου, τη σοβαρότητα του υποαλδοστερονισμού, την υποκείμενη αιτία που οδήγησε σε υπονατριαιμία και αφυδάτωση και τέλος, την ανταπόκριση των οργάνων-στόχος της αλδοστερόνης. Για πρακτικούς λόγους η αντιμετώπιση διακρίνεται σε αυτήν που αφορά στα νεογνά και βρέφη και σε εκείνη που αφορά στους ενήλικες.

## Νεογνά και βρέφη

Η υπονατριαιμία, η υπερκαλιαιμία και η αφυδάτωση που συνοδεύουν τη νόσο είναι δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή και απαιτείται έγκαιρη θεραπεία και στενή παρακολούθηση. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αναπλήρωση των υγρών και του νατρίου με την ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού και τη ταχεία αποκατάσταση της υπερκαλιαιμία με τη χορήγηση σακχαρούχων ορών και ινσουλίνης. Εκτός από τους ασθενείς με ψευδούποαλδοστερονισμό τύπου 1, χορηγούνται και αλατοκορτικοειδή. Κλινικά σημεία - συμπτώματα που είναι ενδεικτικά βελτίωσης είναι ο βαθμός ενυδάτωσης (δέρμα, βολβοί ματιών, σπαρογή δέρματος, αρτηριακή πίεση). Επίσης, απαραίτητη είναι η παρακολούθηση των αποβαλλόμενων ούρων και του βάρους του σώματος σε συνδυασμό με τον έλεγχο των ηλεκτρολυτών, της ουρίας και της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος. Η συνεχής παρακολούθηση ωστόσο της τελευταίας είναι η πιο αποτελεσματική παράμετρος για την εκτίμηση της επάρκειας της θεραπείας.

Στα παιδιά εκείνα που πάσχουν από ψευδούποαλδοστερονισμό τύπου 1, βεβαίως η χορήγηση αλατοκορτικοειδών δεν ενδείκνυται. Χορηγείται όμως από του στόματος υποκατάσταση Na υπό μορφή  $\text{NaHCO}_3$  και NaCl. Στη παιδική ηλικία η παρακολούθηση της ανάπτυξης θεωρείται η πλέον ενδεδειγμένη κλινική παράμετρος της πορείας της νόσου<sup>7</sup>.

## Μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες

Στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας χρειάζεται προσοχή να μη διακόπτεται η χορήγηση αλατοκορτικοειδών διότι αυτή μπορεί να συνοδεύεται από επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης<sup>7,38</sup>. Η δόση της χορηγούμενης 9α-φλουοροκορτιζόνης κυμαίνεται μεταξύ 50-300  $\mu\text{g}/\text{ημερησίως}$ .

Στους ενήλικες συνήθως ο υποαλδοστερονισμός δεν απαιτεί πάντοτε θεραπευτική αγωγή και σε κάθε περίπτωση εξατομικεύεται ανάλογα με το αίτιο που οδήγησε στην εμφάνισή του. Η χορήγηση αλατοκορτικοειδών θα πρέπει να γίνεται με περίσκεψη διότι πολλοί ασθενείς με επινεφριδική ανεπάρκεια όχι μόνον δεν τα χρειάζονται αλλά σε πολλές περιπτώσεις χρειάζονται και αντιυπερτασική αγωγή. Προσοχή χρειάζεται στη παρακολούθηση και αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, όπως επίσης και κατά τη χορήγηση φαρμάκων όπως π.χ. β-αποκλειστών, αναστολέων της συνθετάσης των προσταγλανδινών, αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου ή ηπαρίνης στους ασθενείς αυτούς<sup>7,29,39</sup>.

## V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. White PC, 2004 Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 217: 81-87.
2. Berridge MJ, 1993 Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 361: 315-325.
3. Garty H, Palmer LG, 1997 Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev* 77: 359-396.
4. Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L, Natarajan R, Gu JL, Nadler JL, White PC, 1991 The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 5: 1513-1522.
5. Taymans SE, Pack S, Pak E, Torpy DJ, Zhuang Z, Stratakis CA, 1998 Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to chromosome 8q24.3. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1033-1036.
6. White PC, 1994 Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 331: 250-258.
7. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP, 1999 Hyper- and hypoaldosteronism. *Vitam Horm* 57: 177-216.
8. Stewart PM, Quinkler MO, 2006 Mineralocorticoid deficiency. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Elsevier-Saunders, Philadelphia, USA, 2491-2499.
9. Βρωνίδου Μπομπότα Α. Υποαλδοστερονισμός: Αιτιολογία - Κλινική εικόνα - Διάγνωση. Εντατικά μαθήματα στην ενδοκρινολογία. 2ος κύκλος: επινεφρίδια. 225-232.
10. Phelps KR, Lieberman RL, Oh MS, Carroll HJ, 1980 Pathophysiology of the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Metabolism* 29: 186-199.
11. Weidmann P, Reinhart R, Maxwell MH, Rowe P, Coburn JW, Massry SG, 1973 Syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalemia in renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 965-977.
12. Peter M, Sippell WG, 1996 Congenital hypoaldosteronism: the Visser-Cost syndrome revisited. *Pediatr Res* 39: 554-560.
13. Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L, Rosler A, White PC, 1992 Mutations in the human CYP11B2 (aldosterone synthase) gene causing corticosterone methyloxidase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 4996-5000.
14. Leshinsky-Silver E, Landau Z, Unlubay S, Bistrizer T, Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Devries L, Lev D, Hanukoglu A, 2006 Congenital hyperreninemic hypoaldosteronism in Israel: sequence analysis of CYP11B2 gene. *Horm Res* 66: 73-78.
15. Kayes-Wandover KM, Schindler RE, Taylor HC, White PC, 2001 Type 1 aldosterone synthase deficiency presenting in a middle-aged man. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1008-1012.
16. Ulick S, Wang JZ, Morton DH, 1992 The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1415-1420.
17. Veldhuis JD, Melby JC, 1981 Isolated aldosterone deficiency in man: acquired and inborn errors in the biosynthesis or action of aldosterone. *Endocr Rev* 2: 495-517.
18. Rosler A, 1984 The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 59(4):689-700.
19. Kokko JP, 1985 Primary acquired hypoaldosteronism. *Kidney Int* 27: 690-702.

20. Zipser RD, Davenport MW, Martin KL, Tuck ML, Warner NE, Swinney RR, Davis CL, Horton R, 1981 Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: a new entity. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 867-873.
21. du Cheyron D, Lesage A, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P, 2003 Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med* 29: 1703-1709.
22. Biglieri EG, Chang B, Hirai J, Brust N, Rost CR, Schambelan M, 1979 Adrenocorticotropin inhibition of mineralocorticoid hormone production. *Clin Sci (Lond)* 57 (Suppl 5): 307s-311s.
23. Aguilera G, Fujita K, Catt KJ, 1981 Mechanisms of inhibition of aldosterone secretion by adrenocorticotropin. *Endocrinology* 108: 522-528.
24. Tuchelt H, Eschenhagen G, Bahr V, Schwietzer G, Thiede HM, Oelkers W, 1990 Role of atrial natriuretic factor in changes in the responsiveness of aldosterone to angiotensin II secondary to sodium loading and depletion in man. *Clin Sci (Lond)* 79: 57-65.
25. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT, 1985 Drug-induced hyperkalemia. *Medicine (Baltimore)* 64: 357-370.
26. Rebuffat P, Kasprzak A, Andreis PG, Mazzocchi G, Gottardo G, Coi A, Nussdorfer GG, 1989 Effects of prolonged cyclosporine-A treatment on the morphology and function of rat adrenal cortex. *Endocrinology* 125: 1407-1413.
27. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombes M, 2002 Cyclosporine a and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 143: 1932-1941.
28. Zennaro MC, Borensztein P, Soubrier F, Armanini D, Corvol P, 1994 The enigma of pseudohypoaldosteronism. *Steroids* 59: 96-99.
29. Kuhnle U, 1997 Familial pseudohypoaldosteronism. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6: 167-169.
30. Cheek DB, Perry JW, 1958 A salt wasting syndrome in infancy. *Arch Dis Child* 33: 252-256.
31. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP, 1996 Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 12: 248-253.
32. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP, 1998 Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 19: 279-281.
33. Arai K, Nakagomi Y, Iketani M, Shimura Y, Amemiya S, Ohyama K, Shibusaki T, 2003 Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet* 112: 91-97.
34. Bonny O, Chraibi A, Loffing J, Jaeger NF, Grunder S, Horisberger JD, Rossier BC, 1999 Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na<sup>+</sup> channel lacking the pore-forming region of its alpha subunit. *J Clin Invest* 104: 967-974.
35. Firsov D, Robert-Nicoud M, Gruender S, Schild L, Rossier BC, 1999 Mutational analysis of cysteine-rich domains of the epithelium sodium channel (ENaC). Identification of cysteines essential for channel expression at the cell surface. *J Biol Chem* 274: 2743-9.

36. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP, 2001 Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293: 1107-1112.
37. Faure S, Delaloy C, Leprivey V, Hadchouel J, Warnock DG, Jeunemaitre X, Achard JM, 2003 WNK kinases, distal tubular ion handling and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2463-2467.
38. Lee PD, Patterson BD, Hintz RL, Rosenfeld RG, 1986 Biochemical diagnosis and management of corticosterone methyl oxidase type II deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 225-229.
39. Horton R, Nadler JL, 1997 Hypoaldosteronism. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6: 164-167.

### **ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ**

- 1. Ένα από τα παρακάτω ένζυμα δεν παίρνει μέρος στην τελική οδό σύνθεσης της αλδοστερόνης:**
- α) 11β-υδροξυλάση
  - β) 17,20-λυάση
  - γ) 18-υδροξυλάση
  - δ) 18-οξειδάση
- 2. Λύνο από τις παρακάτω ενζυμικές ανεπάρκειες δεν συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις υποαλδοστερονισμού:**
- α) 21-υδροξυλάση
  - β) 17α-υδροξυλάση
  - γ) 11-β-υδροξυλάση
  - δ) 3β-υδροξυστεροειδική δευδρογενάση
- 3. Η συνθετάση της αλδοστερόνης είναι προϊόν των γονιδίων (νπο-γραμμίστε το σωστό):**
- α) CYP11B1
  - β) CYP11B2
  - γ) CYP17

4. *Η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης ρυθμίζεται από τους παρακάτω παράγοντες εκτός από έναν:*
  - α) ACTH
  - β) Αγγειοτενσίνη II,
  - γ) Αγγειοτενσίνη I,
  - δ) Κ ορου
5. *Η συνδυασμένη δράση της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα τα ακόλουθα εκτός από δύο:*
  - α) Αύξηση αρτηριακής πίεσης
  - β) Αύξηση της επιθηλιακής επαναφρόφησης Na
  - γ) Αναστολή απορρόφησης Ca
  - δ) Αναστολή έκκρισης της ρενίνης
  - ε) Καταστολή της ACTH
6. *Ο υπορεννιναιμικός υποαλδοστερονισμός είναι ένα σύνδρομο που καρακτηρίζεται από τα παρακάτω εκτός από:*
  - α) Μειωμένη ικανότητα παραγωγής ρενίνης μετά από διέγερση
  - β) Μειωμένη παραγωγή κορτιζόλης
  - γ) Μειωμένη παραγωγή AT II
  - δ) Μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης
7. *Όλα τα παρακάτω είναι εργαστηριακά ενορήματα που απαντώνται στον υπορεννιναιμικό υποαλδοστερονισμό (σωστό ή λάθος):*
  - α) Μειωμένη μετατροπή προρενίνης σε ρενίνη
  - β) Υπερκαλιαιμία
  - γ) Υπερχλωραιμική οξέωση
  - δ) Υπονατριαιμία
8. *Υπογραμμίστε τις εργαστηριακές διαφορές μεταξύ των τύπων I και II του υποαλδοστερονισμού που οφείλεται σε ανεπάρκεια της συνθετάσης της αλδοστερόνης*
  - α) Αυξημένα επίπεδα 18-υδροξυκορτικοστερόνης στον ορό και στα ούρα στον τύπο II.
  - β) Μη - ανιχνεύσιμα αλδοστερόνη ορού στον τύπο I
  - γ) Φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης ορού στον τύπο II
  - δ) Μη-ανιχνεύσιμα επίπεδα τετραϋδροστερόνης στα ούρα στον τύπο I

9. Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν δευτεροπαθή υποαλδοστερονισμό εκτός από δύο:

- α) Ηπαρίνη
- β) Κυκλοσπορίνη
- γ) Αλενδρονάτη
- δ) Αναστολείς διαύλων Ca++
- ε) Ασπιρίνη

10. Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός είναι κληρονομική νόσος που δεν χαρακτηρίζεται από:

- α) Αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης
- β) Απώλεια άλατος
- γ) Διαταραχές ανάπτυξης
- δ) Μεταβολική οξέωση
- ε) Υποκαλιαιμία
- ζ) Υπονατριαιμία

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά  
β, βγ, β, γ, γε, β, σωστό, όλα, γε, ε