

Psödohipoaldosteronizm

Pseudohypoaldosteronism: Review

Ayça Esra KUYBULU,^a
Faruk ÖKTEM^a

^aÇocuk Nefroloji BD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 14.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayça Esra KUYBULU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji BD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
draycaesra@yahoo.com

ÖZET Psödohipoaldosteronizm (PHA) mineralokortikoide hedef organ direnci ve böbrek veya adrenal kusur olmaksızın ciddi tuz kaybı ile karakterize bir grup hastalıktır. Hiperkalemi, hiponatremi ve metabolik asidoz tipik bulgulardır. PHA klinik ve biyokimyasal bulguları farklı olan Tip 1, 2 ve 3 olmak üzere üç farklı klinik sendromu içermektedir. PHA1 yenidoğan döneminde başlar, plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyeleri çok yüksektir. Tip 1 iki alt gruba ayrılır. Jeneralize formu olan otozomal resesif PHA'da epitelyal sodyum kanal (ENaC) geni subünitesinde inaktivasyon yapan mutasyon mevcuttur. Böbreğe sınırlı olan otozomal dominant PHA1'de ise mineralokortikoid reseptörleri (MR) kodlayan gende inaktivasyon mutasyonu vardır. Otozomal resesif PHA1'de yüksek doz tuz desteği gereklidir. Semptomlar hayat boyu tekrarlar. Otozomal dominant PHA1'de, düşük doz tuz desteği gereklidir ve hayatın ilk yılında hastalık genellikle iyileşir. PHA2 veya Gordon sendromu normal glomerüler filtrasyon hızı olan hastalarda düşük renine rağmen hipertansiyon, hiperkalemi ve hiperkloremik metabolik asidoz ile ilişkili hastalıktır. Gordon sendromuna klor şanti sendromu da denmektedir. Mendel kalıtmı bu hastalığa "with no lysine kinase" (*WNK*) 1 ve *WNK4* genindeki mutasyonlar neden olur. Geçici veya Tip 3 PHA hastalığın edinsel formudur ve genellikle yenidoğan döneminde, böbrekler immatür olduğu için, idrar yolu enfeksiyonu veya malformasyonlarına ikincil gelişir. Abdominal ultrasonografi ve idrar incelemesi dahil detaylı bir ürolojik inceleme, doğru tanı ve tedavi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Psödohipoaldosteronizm; reseptörler, aldosteron; epitelyel sodyum kanalı

ABSTRACT Pseudohypoaldosteronism (PHA) is a group of disorder characterized by mineralocorticoid end organ resistance and severe salt wasting in the absence of any renal or adrenal defect. Typical findings are hyperkalemia, hyponatremia and metabolic acidosis. PHA includes three distinct clinical syndromes, classified as Type 1, 2 and 3, which differ in their clinical and biochemical findings. PHA1 starts at newborn period and plasma renin activity and aldosterone levels markedly elevated. Type 1 divided into two groups. Inactivating mutations in the epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes present in the autosomal recessive PHA1 that is generalized form of the disease. Inactivating mutations in the mineralocorticoid receptor (MR) coding gene cause autosomal dominant PHA1 which is only restricted to kidney. In autosomal recessive PHA1 high doses of salt supplementation are necessary. The symptoms are life-long recurrent. In autosomal dominant PHA1, low doses of salt supplementation are required and disease usually resolves at the end of the first year of life. PHA2 or Gordon syndrome is a disease associated with low-renin hypertension, hyperkalemia and hyperchloremic metabolic acidosis in patients with a normal GFR. Gordon syndrome is also called as chloride shunt syndrome. Mutations in with no lysine kinase (*WNK*) 1 and *WNK4* were found responsible from this Mendelian disorder. Transient or type 3 PHA is acquired form of the disease and generally starts at newborn period as kidneys are immature, it is usually secondary to urinary tract infections or malformations. Detailed urological work-up, including abdominal ultrasound examination and urine analysis may lead to correct diagnosis and treatment.

Key Words: Pseudohypoaldosteronism; receptors, aldosterone; epithelial sodium channel

Psödohipoaldosteronizm (PHA) yetersiz potasyum ve hidrojen salınımının görüldüğü heterojen bir hastalıktır.¹ Hiperpotasemi, metabolik asidoz, şok tablosu ve artmış plazma aldosteron düzeyleri en sık görülen bulgulardır. Tuz kaybetti PHA Tip 1, Tip 2 ve sekonder (geçici) olmak üzere üç farklı klinik alt tipi bulunur.² PHA 1 yenidoğan döneminde tuz kaybı, büyüme geriliği, dehidratasyon ve dolaşım kollapsına neden olur. Klinik ve genetik bulgularına göre sistemik ve böbreğe sınırlı olmak üzere iki farklı formu vardır. PHA 2’de ek olarak potasyum tutulur ve hipertansiyon görülür. İlk olarak Gordon³ tarafından tanımlanan bu hastalıkta, plazma aldosteron seviyeleri oldukça değişkendir, plazma renin aktivitesi baskılanmıştır, değişen derecelerde hiperkloremi ve metabolik asidoz görülür. Renal ve adrenal fonksiyonlar normaldir. PHA 2 otozomal dominant

olarak kalıtılır. Hastalığa sebep olan protein “with no lysine kinase” (WNK) serin-treonin kinaz (WNK1 ve WNK4) ailesindedir.⁴ Gordon sendromunun tipik özelliği tiazid grubu diüretikler ile tedavi edilebilmesidir.⁵

PHA’nın üçüncü klinik formu sekonder veya geçici olan formudur. Geçici PHA’nın en sık sebepleri idrar yolu enfeksiyonları, obstrüktif üropatilerdir.⁶ PHA 1 ve 2’den farklı olarak glomerüler filtrasyon hızı bu olgularda düşer. Geçici mineralokortikoid direncinin mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. PHA alt tiplerinin genotip ve fenotip özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

MİNERALOKORTİKÖİD RESEPTÖRLERİ

Mineralokortikoid reseptörleri (MR), steroid hormon reseptörlerini de içine alan çok üyeli steroid-tiroid-retinoid nükleer reseptör ailesinin üyesidir.

TABLO 1: Psödohipoaldosteronizm (PHA) alt tiplerinin genotip ve fenotip özellikleri

Tip	Böbreğe sınırlı PHA1	Sistemik PHA1	Sekonder/Geçici PHA PHA 3	Gordon Sendromu/ Klor şanti sendromu PHA2
Yaş	Yenidoğan, süt çocukluğu dönemi	Yenidoğan, süt çocukluğu dönemi	Yenidoğan, süt çocukluğu dönemi, herhangi bir yaş	Adolesan dönemi
Organlar	Böbrek	Böbrek, ter bezleri, tükürük bezleri, kolon, akciğer	Böbrek	Böbrek
Genetik	Otozomal dominant, sporadik	Otozomal resesif, sporadik	-	Otozomal dominant, sporadik
Sorumlu gen	SCNN1A SCNN1B SCNN1G	NR3C2	-	WNK1 WNK4
Mekanizma	Heterozigot MR mutasyonları	ENaC’a sahip hücrelerde sodyum transportunda defekt	İmmatür böbrek, anomaliler, ilaçlar, malignansiler	Klor şanti
Serum potasyum	↑	↑	↑	↑
Asidoz	+	++	+	+
Serum sodyum	Normal veya ↓	Normal veya ↓	Normal veya ↓	Normal
Plazma renin düzeyi	↑	↑	↑	↓
Aldosteron	↑	↑	↑	↓
Dehidratasyon	Normovolemik, hipovolemik	Normovolemik, hipovolemik	Normovolemik, hipovolemik	Hipovolemik
Kan basıncı	Normal veya ↓	Normal veya ↓	Normal veya ↓	Normal veya ↑
GFR	Normal	Normal	Normal veya bozulmuş	Normal
Tuz kaybı	Böbrek	Böbrek, ter bezleri, tükürük bezleri, kolon Kistik fibrozis benzeri bulgular	Böbrek	Yok
Hiperkalsiüri	+/-	-	-	+
Tedavi	Tuz, alkali, sıvı desteği, K-bağlayıcı reçineler	Yüksek tuz, az potasyumlu diyet, K-bağlayıcı reçineler	Tuz, alkali, sıvı desteği, K-bağlayıcı reçineler	Tuz kısıtlaması, hidroklorotiazid
Prognoz	İki yaşından sonra bulgularda gerileme	Hayat boyu tedavi	İki yaşından sonra veya altta yatan sebebin tedavisi ile bulgularda gerileme	Hayat boyu tedavi

MR: Mineralokortikoid reseptörleri.

MR nükleer reseptör (NR) 3C2 geni tarafından kodlanır. Kromozom 4q31.1 üzerinde yerleşimli *NR3C2* geni 10 ekzondan oluşur.⁷ Matür MR proteini 984 aminoasitten oluşur ve 3 aktif bölgesi vardır. Bunlar N-ucu, C-ucu ve DNA bağlanan bölgeleridir.^{8,9} MR proteininin yarıya yakın bölümünü N-ucu oluşturur. Bu bölgede transkripsiyon düzenleyicileri ve bağlanma noktaları mevcuttur. Dimerizasyon için gerekli olan özel DNA parçalarının bağlandığı bölge proteinin orta noktasında yer alır. C-ucu ise aktivasyon merkezidir, “heat shock” gibi proteinlerin ve koaktivatörlerin aktif olarak bağlandığı, dimerizasyonun geliştiği bölgeyi oluşturur.^{1,8-10} Klasik olarak aldosteron hormonunun hedef dokuları, nefronların distal kısmı, kolon, tükürük ve ter bezleridir.¹⁰ Dolayısıyla MR özellikle bu dokularda yer alır. Ön beyinde ve rat hipokampusunda MR tespit edilmiştir.¹¹ Kalp, büyük damarlar, mononükleer lökositler ve epidermiste de yer almaktadır.¹⁰ Aldosteron MR’ye bağlanarak sodyum emilimi ve potasyum salınımını, yani transepitelyal iyon transportunu sağlar.

EPİTELYAL SODYUM KANALLARI

Epitelyal sodyum kanalları (ENaC) epitel üzerinde sodyum emiliminin hız kısıtlayıcı basamağı olarak yer alır.¹² Bu kanallar sodyuma, potasyumdan daha seçici davranır, amilorid ve triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler özellikle bu kanal üzerinden etki eder. Üç subüniti (a, b, g) 2 a, 1 b, 1 g şeklinde düzenlenmiş olan heteromultimerik proteindir.¹³ ENaC hücre yüzeyinde yer alır. Proteinin subünitleri ortalama 650-700 aminoasitten oluşmuştur ve her subünitenin %35 kadarı diğer iki subüniteye benzer dizilime sahiptir. Proteinlerin iki adet transmembran parçası vardır, bunlar M1 ve M2 olarak adlandırılır.^{1,11-13} Proteinlerin büyük bir kısmı hücre dışı alanda yer alır. Değişik aminoasit dizilimleri kanalın farklı işlevleri için özel olarak sıralanmıştır. Örneğin; N ucunda yer alan histidin glisin yapısı kanalın açılıp kapanmasını sağlar. Her üç subünitin M2 parçasının yakınında bulunan aminoasit dizilimi ise amiloridin bağlandığı başlıca bölgedir ve kanalın gözenekleri burada yer alır. İki sistinden zengin parça disülfid bağları ile bağlanarak, hücre dışı kıvrımının tipik üç boyutlu görü-

nümünü oluşturur. C ucunda kanala özel, reseptör, degradasyon ve proteinlerin birbirleriyle bağlanmalarının sağlandığı özel bölge işlevi gören prolin-den zengin aminoasit dizilimi yer alır.^{1,11-13} Bu subünitler 12p13 kromozomunda yer alan *SCNN1A* ve 16p12 kromozomunda yer alan *SCNN1B*, *SCNN1G* genleri tarafından kodlanır.¹⁴

ALDOSTERONUN EPİTEL HÜCRELERİNDE ETKİLERİ

Sıvı, sodyum, potasyum dengesi ve kan basıncı düzenlenmesi polarize epitel hücrelerinde aldosteron etkisi ile sağlanır. Aldosteron MR’leri uyarınca, amiloride duyarlı epitelyal sodyum kanalları aktive olur.

Glomerüllerde süzülen sodyum tekrar emilirken potasyum atılır. Sodyum apikal membrandan hücre içine iyon seçici ENaC aracılığı ile alınır. Sodyum bazolateral membrandan ise Na-K ATPaz aracılığı ile aktif olarak atılır.¹⁵ Aldosteron toplayıcı tübüllerde sodyum ve potasyum konsantrasyonunu değişik reseptörleri uyararak, aktifleştirerek veya yapısını değiştirerek düzenler.¹⁶ MR sitoplazmada serbest olarak bulunur. Aldosteron MR’ye bağlanınca yapısı değişir. Bu kompleks çekirdek içine alınınca değişik sinyal faktörlerin sentezlenmesine neden olur. Aldosteron sentezini düzenleyen bazı genler tanımlanmıştır, bunlar kanal indükleyen faktör (CHIF), Sgk1 (serum glukoz düzenleyici kinaz), Ras, Myc, Fra-2, NDRG2 (N-myc down regüle edici faktör) gibi proteinlerdir. NDRG2 aldosteron cevabının erken fazında yer alır.¹⁰⁻¹⁴ Bu sinyal faktörleri ENaC yapısını değiştirir veya ek ENaC subünitlerinin oluşmasına neden olur.¹⁵

Aldosteron kardiyovasküler ve santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alır. Hipokampal uyarı ile strese adaptasyonun geliştirilmesinde görevlidir. Dengesiz tuz tüketimi durumlarında sirkumventriküler mineralokortikoid reseptörlerinin uyarılması ile basınçtan bağımsız olarak kardiyak hipertrofi ve fibrozise neden olur. Kalp yetmezliği olgularında morbidite ve mortaliteyi azaltır. Aldosteron yağ dokusunda reseptörleri aracılığı ile ısı ve enerji dengesini sağlar.^{10,11}

PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM

OTOZOMAL DOMİNANT PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM1 (BÖBREĞE SINIRLI PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM1)

Böbreğe sınırlı PHA1, yenidoğan döneminde başlayan ve mineralokortikoid tedavisine dirençli olan tuz kaybıdır. Hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz klasik triadıdır. Böbrek ve diğer dokularda direncin bir göstergesi olarak plazma renin ve aldosteron seviyeleri aşırı artar. Kronik dehidratasyon nedeni ile hastalar yetersiz kilo alırlar. Hiperpotasemi derecesi hafiftir ve metabolik asidoz her zaman saptanamayabilir. Otozomal dominant PHA1'de bulgular tamamen böbreğe sınırlıdır. Klinik bulgular, sağlıklı, etkilenmemiş bireylerden, sadece plazma renin aldosteron seviyelerinin arttığı veya böbreklerden tuz kaybına bağlı klinik bulgu veren olgulara kadar değişir. Erişkin dönemde olgularda sadece artmış aldosteron seviyeleri saptanabilir.

Otozomal dominant PHA1, MR aktivitesinde azalmaya sebep olan *NR3C2* genindeki mutasyon sonucu gelişir.¹⁶ *NR3C2* geninde 50'den fazla mutasyon saptanmıştır. En sık "nonsense", "frameshift", "splice site" mutasyonlar tanımlanmıştır. Otozomal dominant PHA1'de görülen I180V ve A241V allel frekansı, normal popülasyonda %5-17 ve %0-97 arasında değişir.^{17,18}

Ailevi *NR3C2* gen mutasyonları ailenin değişik bireylerinde, değişik hastalık bulgularına neden olabilir. Bu inkomplet penetransın nedeni henüz açık değildir, fakat *NR3C2* gen mutasyonu saptanan her olgu ayrı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar bulgularında hiponatremi, hiperkalemik metabolik asidoz, hiperreninemi ve renal tuz kaybı görülür. İdrar ile potasyum ekskresyonu düşüktür, hiperpotasemi varlığında transtübüler potasyum gradienti (TTKG) <4,1 olması mineralokortikoid aktivitesinin düşük olduğunu veya direncin olabileceğini gösterir. TTKG (idrar potasyum X plazma ozmolaritesi)/(plazma potasyum X idrar ozmolaritesi) formülü ile hesaplanır. Hiponatremi varlığında uygunsuz olarak artmış sodyum atılımı, azalmış potasyum atılımı, glomerüler filtrasyon hızı ve adrenal fonksiyonların normal ol-

ması, aldosteron ve reninin yaşa göre yüksek olması gerekir. Hemokonsantrasyon varsa hiponatremi maskelenebilir. Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis de eşlik edebilir.¹⁹ Hormonal testler sonuçlanıncaya kadar konjenital adrenal hiperplazi veya izole aldosteron sentaz enzim eksikliği tanısı ayırıcı tanıda bulunduğundan fludrokortizon ve steroidler tedavi amaçlı başlanabilir. Otozomal dominant PHA1 tedavisinde sodyum desteği 3-20 mEq/kg/ gün sodyum klorür veya sodyum bikarbonat olarak verilebilir. Plazma potasyum seviyelerinin çok yüksek olduğu durumlarda potasyum bağlayıcı reçineler verilebilir. Bulgular genellikle 2-3 yaşlarında tamamen kaybolduğu için tedaviye devam etmeye gerek kalmaz.¹⁹

MİNERALOKORTİKÖİD RESEPTÖR MUTASYONLARI

Reseptörün değişik yerlerinde farklı missense (yanlış anlamlı), frameshift (çerçeve kayması), nonsense (anlamsız) mutasyonlar tanımlanmıştır.^{10,11,19} Heterozigot veya dominant kalıtmı bu mutasyonlar (kodonlar) sırasıyla 537del8bp (M105F), C710G 8 (S163stop), 1354insT(E378stop), T1530A (C436 stop), 1597delT (S459F), C1831T (R537stop), G2119A (G633R), A2549G (Q776R), T2993C (L924P), T3158C (L979P), 2587+3delA (anormal kırılma), delex 2-ex (anormal protein)'dir.^{10,11} Heterozigot veya sporadik kalıtmı olan 3 mutasyon (kodon) ise 3094insCb (A958F), C21571 (C645 stop), 1226delG (S335F)'dir. MR mutasyonlarının %75'ini otozomal dominant mutasyon, geri kalanı ise sporadik PHA1 olguları oluşturur. Tek alleldeki MR mutasyonları hastalık oluşturmak için yeterlidir. Homozigot MR mutasyonları MR fonksiyonunun olmaması nedeni ile yaşamla bağdaşmaz.^{10,11,19}

OTOZOMAL RESESİF PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM1 (MULTİ-ORGAN TUTULUMLU PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM1)

Yenidoğan döneminde ciddi dehidratasyon, hiperpotasemi ve hiponatremi nedeni ile hastaneye yatırılırlar.²⁰ Sodyum kaybı böbrekler, kolon, ter ve tükürük bezlerindedir. Hedef organ direncini hiponatremi, hiperpotasemi ve artmış renin aldosteron düzeyleri gösterir. ENaC kanallarındaki sorun nedeni ile olgularda solunum sisteminde de bulgu-

lar saptanabilir. Klinik olarak öksürük, takipne, ateş ve hışıltı saptanır. Respiratuar distres görülmez. Kolelityazis, tuzun iritan etkilerine bağlı deri döküntüleri ve polihidramniyo görülebilir. Hayatı tehdit eden tuz kaybettirici krizler ile sık olarak karşılaşılır. Otozomal resesif geçişli sistemik form *PHA1*, *SCNN1A*, *SCNN1B* veya *SCNN1G* genlerindeki mutasyona bağlı ENaC subünitlerinin etkilenmesi sonucu gelişir. Mutasyonların çoğunluğu “frameshift” veya “nonsense” mutasyonlardır. Kromozom 12p13.1, 16p12.2 ve 16p13.11’de yer almaktadır.²¹ Laboratuvar bulguları otozomal dominant *PHA1*’e benzemektedir. Ek olarak tükürük, ter bezleri ve kolondan tuz kaybı açısından tetkik edilmelidir. Ter testinde artmış sodyum seviyesi ile nazal ve rektal transepitelyal voltaj farkının olmaması tanı koydurur.²²

Tedavisinde sodyum ihtiyacı 20-50 mEq/kg/gün kadar yüksektir, potasyum bağlayıcı reçineler ve potasyumdan fakir diyet verilmelidir. Steroid tedavisinden bazen fayda görebilirler. Nadiren indometazin fayda sağlar. Solunum sistemi hastalıklarına yönelik semptomatik tedavi önerilir. Yüksek miktarda (8-20 g) tuz desteği ve semptomatik hiperpotasemi durumlarında potasyum bağlayıcı reçineler kullanılması gerekebilir.¹⁹

EPİTELYAL SODYUM KANAL MUTASYONLARI

ENaC mutasyonları proteini kodlayan genin herhangi bir yerinde olabileceği de en sık a subünitinde görülür.^{10,11,19} Protein fonksiyonunu sağlayan en önemli subünit, a subünitidir. C ucunda oluşan mutasyonlar hiçbir zaman *PHA*’ya sebep olmaz, çoğunlukla kanalın hiperfonksiyonu ve Liddle sendromu ile ilişkilidir.^{10,11} Hastalar homozigot veya kompaund heterozigot olabilir ama her zaman her iki allelde de tutulum olur. Ayrıca ENaC ve MR proteinlerindeki bazı polimorfizmlerde vücut tuz dengesinde bozukluğa neden olabilir. Tanımlanmış ENaC mutasyonları Tablo 2’de görülmektedir.^{10,11,19}

PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM TİP 2

PHA2 Gordon³ tarafından tanımlanmış, hipertansiyon, hiperpotasemi, hiperkloremi ve metabolik asidoz ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. *PHA2* olgularında böbrek yetmezliği olmaksızın idrar ile potasyum atılımı azalmıştır. Genetik çalışmalar sonucu *PHA* Tip 2’nin 4 farklı tipi tespit edilmiştir. Kromozom 1 (1q31-q42), kromozom 17 (17q21-q22) (*WNK4* geni), kromozom 12p13’deki (*WNK1* geni) mutasyonlar sırasıyla *PHA 2A*, *PHA2B*, *PHA2C*’ye neden olur. *PHA2D*’ye neden olan kromozomun lokalizasyonu

TABLO 2: Tanımlanmış ENaC mutasyonları ve kodonları.

Kompaund heterozigot kalıtmı mutasyon (kodon)	Homozigot kalıtmı mutasyon (kodon)	Bilinmeyen mutasyon (kodon)
α C256T/ α delex3-4 (α R53stop/anormal protein),	α 302delTC (α 168F)	-(α C133Y)
α 604delAC/ α 1404delC (T169,F/F435,F),	α insT1439 (α Y447,F)	
α 828delA/ α 1449delC (α S243,F/aH450,F),	α 1449delC (α H450,F)	
α C1784T/ α 1449delC (α S562L/aH450,F),	α C1473T (α R492stop)	
β 647insA/ β 915delC (L174,F/S263,F),	α C1621T (α R508stop)	
γ 1627delG/ γ 1570-1G/A (V543,F/anormal kırılma)	β del5’ β G236A (β G37S)	
	β 1669C1G/A (Anormal kırılma)	
	γ 318-1G/A (Anormal kırılma)	

veya geni bilinmemektedir. *WNK1* ile ilgili 1. intronda büyük delesyonlar ve *WNK4* ile ilgili missense mutasyonlar saptanmıştır.²³⁻²⁷ Distal nefrondan sodyum, potasyum ve klor geri emiliminde *WNK4*'ün önemli görevi vardır. Multipl izoformu bulunan *WNK1*'in analizi daha komplekstir. Bazı hücrelerde *WNK1* ozmotik sensör olarak görev alır.²⁸ Fenotipik farklılık olup olmadığı, *WNK1* ve *WNK4* mutasyonlarına sahip bireylerde henüz açık değildir. Bilinen bir fark, *WNK4* mutasyonu olanlarda hiperkalsiüri saptanmasıdır.²³ Son yıllarda yapılan çalışmalar *WNK1* mutasyonlarının izole hipertansiyona da neden olabileceği yönündedir. Sporadik veya ailevi olarak kalıtılan bu hastalıkta klinik bulgular ve başlangıç yaşı çok heterojendir.^{19,23-28}

Hastalıkta primer bozukluk distal nefrondan klor emiliminin artışı olduğu için "klor-şantı- sendromu" olarak da anılmaktadır. Klorun artmış emilimi sodyuma ve mineralokortikoide bağlı voltaj kanallarını inhibe ederek potasyum ve hidrojen salınımını kısıtlar. Sonuçta hiperpotasemi ve metabolik asidoz gelişir. Sodyum klorürün artmış emilimi sıvı yüklenmesi, hipertansiyona sekonder hipoadosteronizm ve hiporeninemiye neden olur. Patogenezini açıklamada bir diğer olası mekanizma idrar prostaglandin metabolitlerinin azalmasıdır. Bazen yaşamın ilk haftalarında bulgu verirken bazen de ileri yaşlara kadar bulgu veremeyebilir.²⁴ Kan basıncında yükselme meydana gelmeden önce biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Bu fenotipik özellik tiazid diüretiklere yanıt vermelerine neden olur.²³ Düşük renin seviyesinin sebebi olasılıkla sıvı yüklenmesidir. Laboratuvar

bulgularında, hiperpotasemi, hiperkloremik metabolik asidoz ve normal glomerüler filtrasyon hızı saptanır. Aldosteron ve renin seviyeleri düşüktür. Sodyum kaybı görülmez. İdrarla artmış potasyum kaybı sodyum klorür infüzyonları yerine, sodyum sülfat infüzyonlarına cevap verir. Hiperkalsiüri sıklıkla eşlik eder. Nefrolityazis nadiren görülür. Tedavisinde tuz kısıtlaması, tiazid diüretikler etkili bulunmuştur. Tiazid diüretikler ayrıca *WNK4* mutasyonu olan olgularda görülen hiperkalsiüri tedavisinde etkilidir.^{25,26}

PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM TİP 3 (SEKONDER VEYA GEÇİCİ)

Genellikle süt çocukluğu döneminde böbrek yapısının immatüritesi nedeni ile ve beraberinde bulunan idrar yolu enfeksiyonu, malformasyon veya kullanılan ilaçlara ikincil görülür.^{29,30} Altta yatan sebebin tedavisi ile genellikle iyileşirler. Bu nedenle tuz kaybı ve hiperpotasemisi olan tüm olgulara görüntüleme yapılmalıdır. Nadiren erişkinlerde böbrek nakli, ileum ve kolon ameliyatları sonrasında görülebilir.^{31,32}

Amilorid, triamteren, trimetoprim, pentamidin, spironolakton, siklosporin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, beta-adrenerjik antagonistler, heparin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri geçici PHA'ya neden olan ilaçlardır.¹⁸ Diğer nadir sebepler, tübülointerstisyel hastalık, sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi, böbrek nakli sonrası allograft redleri, renal ven trombozu ve süt çocuğu dönemindeki medüller nekrozlardır.^{18,33}

KAYNAKLAR

- Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Horm Res* 2009;72(1):1-9.
- Kuhnle U. Pseudohypoaldosteronism: mutation found, problem solved? *Mol Cell Endocrinol* 1997;133(2):77-80.
- Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension* 1986;8(2):93-102.
- Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293(5532):1107-12.
- Disse-Nicodème S, Achard JM, Desitter I, Houot AM, Fournier A, Corvol P, et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet* 2000;67(2):302-10.
- Watanabe T. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol* 2003;18(5):486.
- Viangchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, Munier M, Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007;5: e012.
- Fiebeler Anette, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular Inflammation. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2008;3(1):25-35.

9. Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Mol Endocrinol* 2005;19(9):2211-21.
10. Zennaro MC. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Eur J Endocrinol* 1998;139(2):127-38.
11. Zennaro MC, Lombès M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(6): 264-70.
12. Snyder PM. Minireview: regulation of epithelial Na⁺ channel trafficking. *Endocrinology* 2005; 146(12):5079-85.
13. Rossier BC. The epithelial sodium channel: activation by membrane-bound serine proteases. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(1):4-9.
14. Voilley N, Bassilana F, Mignon C, Merscher S, Mattéi MG, Carle GF, et al. Cloning, chromosomal localization, and physical linkage of the beta and gamma subunits (SCNN1B and SCNN1G) of the human epithelial amiloride-sensitive sodium channel. *Genomics* 1995; 28(3):560-5.
15. Pearce D, Bhargava A, Cole TJ. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. *Vitam Horm* 2003;66:29-76.
16. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005;46(6): 1227-35.
17. Pujo L, Fagart J, Gary F, Papadimitriou DT, Claës A, Jeunemaitre X, et al. Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism. *Hum Mutat* 2007;28(1):33-40.
18. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5):936-44.
19. Devuyst O, Konrad M, Jeunemaitre X, Zennaro MC. Tubular disorders of electrolyte regulation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p.929-77.
20. Oberfield SE, Levine LS, Carey RM, Bejar R, New MI. Pseudohypoaldosteronism: multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(2):228-34.
21. Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 2002;64:877-97.
22. Hanukoglu A, Edelheit O, Shriki Y, Gizewska M, Dascal N, Hanukoglu I. Renin-aldosterone response, urinary Na/K ratio and growth in pseudohypoaldosteronism patients with mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;111(3-5):268-74.
23. Achard JM, Warnock DG, Disse-Nicodème S, Fiquet-Kempf B, Corvol P, Fournier A, et al. Familial hyperkalemic hypertension: phenotypic analysis in a large family with the WNK1 deletion mutation. *Am J Med* 2003;114(6):495-8.
24. Hadchouel J, Delalay C, Fauré S, Achard JM, Jeunemaitre X. Familial hyperkalemic hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):208-17.
25. Mayan H, Vered I, Mouallem M, Tzadok-Witkon M, Pauzner R, Farfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3248-54.
26. Fu Y, Subramanya A, Rozansky D, Cohen DM. WNK kinases influence TRPV4 channel function and localization. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(6):F1305-14.
27. Gamba G. Role of WNK kinases in regulating tubular salt and potassium transport and in the development of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288(2):F245-52.
28. Lenertz LY, Lee BH, Min X, Xu BE, Wedin K, Earnest S, et al. Properties of WNK1 and implications for other family members. *J Biol Chem* 2005;280(29):26653-8.
29. Bülchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves--a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(4):277-9.
30. Özsoy G, Bircan Z. [Secondary pseudohypoaldosteronism observed in four cases]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(1):49-53.
31. Vantighem MC, Hober C, Evrard A, Ghulam A, Lescut D, Racadot A, et al. Transient pseudo-hypoaldosteronism following resection of the ileum: normal level of lymphocytic aldosterone receptors outside the acute phase. *J Endocrinol Invest* 1999;22(2):122-7.
32. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombès M. Cyclosporin a and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 2002;143(5):1932-41.
33. Bogdanović R, Stajić N, Putnik J, Paripović A. Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(11):2167-75.