

Choroby nadnerczy będące przyczyną monogenowego nadciśnienia tętniczego

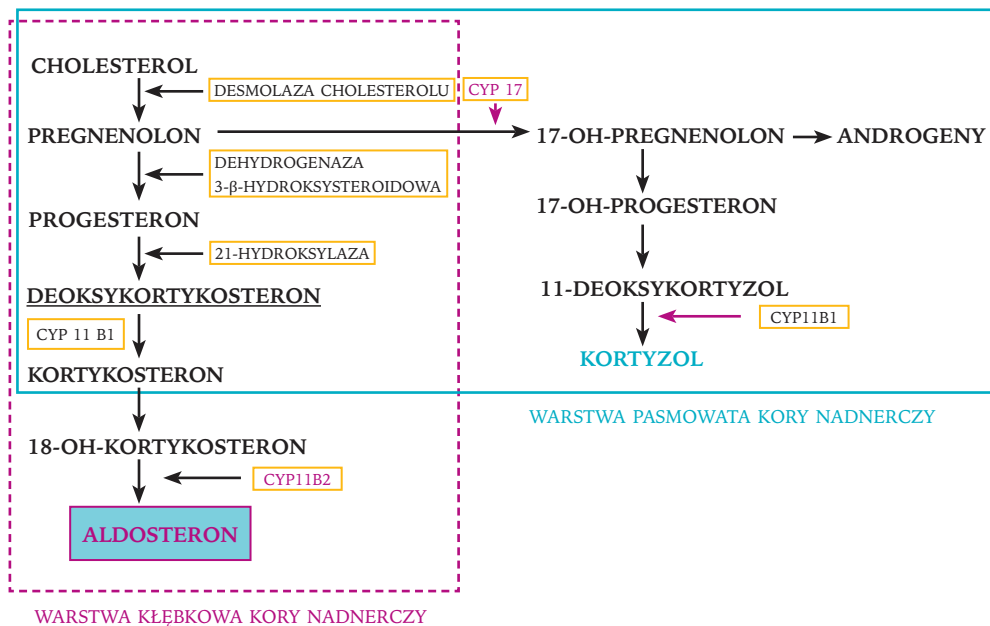
Wrodzony defekt syntezy steroidów nadnerczowych – niedobór 11 β - i 17 α -hydroksylazy steroidowej

Wrodzony przerost kory nadnerczy jest grupą chorób spowodowanych mutacjami enzymów szlaku steroidogenezy nadnerczowej dziedziczonymi autosomalnie recesywnie. W syntezie aldosteronu, która odbywa się w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy biorą udział cztery enzymy. Pierwsze trzy: desmolaza cholesterolu, dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa i 21 α -hydroksylaza steroidowa, są enzymami wspólnymi również dla szlaków syntezy kortyzolu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy. W syntezie aldosteronu i kortyzolu dochodzi do 11 β -hydroksylacji pośrednich metabolitów szlaku steroidogenezy. Reakcja ta jest katalizowana przez dwa różne izozymy: 11 β -hydroksylazę steroidową (CYP11B1) i syntazę aldosteronową (CYP11B2). Na każdym etapie syntezy kortyzolu może dojść do mutacji uniemożliwiających powstanie kortyzolu. Jeśli mutacja uniemożliwia syntezę zarówno kortyzolu, jak i aldosteronu, w obrazie klinicznym dominują objawy niewydolności kory nadnerczy. W tych przypadkach dominują objawy zespołu utraty soli i niskie ciśnienie tętnicze. U tych chorych nadciśnienie tętnicze może się rozwinąć w trakcie leczenia jako powikłanie przewlekłej glikokortykosteroidoterapii. Natomiast jako bezpośrednia konsekwencja choroby nadciśnienie tętnicze jest powikłaniem dwóch chorób spowodowanych mutacjami 11 β -hydroksylazy steroidowej (CYP11B1) i 17 α -hydroksylazy (CYP17) steroidowej.

Przyczyną nadciśnienia tętniczego w przypadku niedoboru CYP11B1 jest prawdopodobnie mineralokortykosteroidowe działanie prekursorów kortyzolu i 18-hydroksy i 19-nor metabolitów deoksykortykosteronu. U rodziców dzieci z tą postacią wrodzonego przerostu nadnerczy nie obserwuje się istotnych zaburzeń biochemicznych. Natomiast chore dzieci będące homozygotycznymi nosicielami tych mutacji mają na ogół łagodne nadciśnienie tętnicze. Niemniej u $\frac{1}{3}$ chorych rozwija się ciężkie nadciśnienie tętnicze z powikłaniami narządowymi pod postacią przerostu lewej komory, retinopatii i udarów. Objawy kliniczne zależą od nadmiernego działania androgenów. U większości chorych dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza i obniżenia stężenia aldosteronu.

W niedoborze 17 α -hydroksylazy dochodzi do zablokowania syntezy kortyzolu i kumulacji 17-deoksyteroidów. Ponieważ zachowana jest zdolność do syntezy kortykosteronu, nie występują objawy niewydolności nadnerczy, ale kumulacja deoksykortykosteronu powoduje rozwój objawów zależnych od działania mineralokortykosteroidowego. W odróżnieniu od niedoboru CYP11B1, w którym wiodące objawy kliniczne zależą od nadmiaru androgenów, mutacja 17 α -hydroksylazy powoduje niedobór hormonów płciowych. Dlatego objawy kliniczne opóźnionego dojrzewania mogą się nie ujawniać aż do okresu pokwitania.

W obu blokach syntezy steroidów nadnerczowych podanie hydrokortyzonu zmniejsza nadnerczową syntezę steroidów i tym samym stężenie deoksykortykosteronu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. Dodatkowo, zablokowanie receptora mineralokortykosteroidowego hamuje wpływ metabolitów pośrednich syntezy steroidów nadnerczowych na receptor mineralokortykosteroidowy (ryc. 6.8).



Rycina 6.8. Schemat syntezy steroidów nadnerczowych.

Źródło: M. Litwin – przedruk za pozwoleniem.

Pierwotny hiperaldosteronizm i rodzinne postaci hiperaldosteronizmu

Pierwotny hiperaldosteronizm jest uznawany za dominującą przyczynę wtórnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Szacuje się, że dotyczy on 4% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego w praktyce lekarza rodzinnego i 10% w ośrodkach referencyjnych. Natomiast wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie jego częstość wzrasta do 20%. W niektórych przypadkach hiperaldosteronizmów można wykazać dziedziczny charakter choroby wskazujący na monogenowe tło choroby. U części pacjentów choroba jest klasyfikowana jako jedno- lub obustronny gruczolak bądź przerost nadnerczy. W ostatniej dekadzie poznano podłoże molekularne i mutacje somatyczne powodujące rozwój zarówno gruczolaków, jak i przerostu nadnerczy przebiegających z hiperaldosteronizmem. Poniżej przedstawiono te postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu, w przebiegu których nadciśnienie tętnicze jest objawem dominującym

i rozwija się już w dzieciństwie oraz w których stwierdzono mutacje germinalne decydujące o dziedzicznym tle choroby.

Hiperaldosteronizm wrażliwy na glikokortykosteroidy (rodzinny hiperaldosteronizm typu I)

Hiperaldosteronizm rodzinny typu I (*familial hyperaldosteronism type I, FH I*), zwany dawniej hiperaldosteronizmem wrażliwym na glikokortykosteroidy (*glucocorticoid remediable aldosteronism, GRA*), jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominująco spowodowaną przez powstanie nowego genu-hybrydy. W warstwie kłębkowatej kory nadnerczy syntezowany jest aldosteron, a w warstwie pasmowatej – kortyzol. Kluczowe enzymy szlaku syntezy obu hormonów, tj. syntaza aldosteronowa (CYP11B2) i 11 β -hydroksylaza steroidowa są kodowane przez blisko leżące obok siebie geny umiejscowione na chromosomie 8. W wyniku niezrównoważonego *crossing-over* dochodzi do powstania genu-hybrydy zawierającego sekwencje genu syntazy aldosteronowej i sekwencje promotora 11 β -hydroksylazy steroidowej. Regulatorowa część genu 11 β -hydroksylazy steroidowej tworząca nowy gen jest wrażliwa na hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Powstały w ten sposób nowy gen po zaktywowaniu przez ACTH koduje aldosteron. Tym samym wydzielanie aldosteronu następuje w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, a układem regulującym jest ACTH, nie zaś układ renina–angiotensyna. Dopóki utrzymuje się wydzielanie ACTH, dominuje czynność zmutowanego, hybrydowego genu nad prawidłowym genem syntazy aldosteronowej w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Mimo dominacji genu-hybrydy nad prawidłowym genem nadciśnienie tętnicze nie występuje u wszystkich osób będących nosicielami zmutowanego genu, a u części z nich ujawnia się dopiero z wiekiem. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu FH I ma charakter sodozależny, aktywność reninowa osocza jest obniżona lub zerowa, natomiast stężenie aldosteronu w surowicy – znacznie podwyższone. Chorobie mogą towarzyszyć hipokalemia i alkalozja metaboliczna, jednak te zaburzenia nie są obserwowane u wszystkich osób. W przebiegu FH I może dojść do wszystkich powikłań nadciśnienia tętniczego, a w wywiadach rodzinnych można stwierdzić występowanie zgonów sercowo-naczyniowych i powikłań nadciśnienia tętniczego u osób w młodym i średnim wieku. W przebiegu FH I nie obserwuje się rozwoju przerostu i gruczolaka nadnerczy.

Rozpoznanie hiperaldosteronizmu opiera się na stwierdzeniu nadciśnienia tętniczego z zerową lub niską aktywnością reninową osocza, dużym stężeniem aldosteronu, stosunkiem aldosteron/renina (zakładając, że stężenie aldosteronu oznaczone jest w ng/ml, a aktywność reninowa osocza w ng/ml/h) powyżej 30. Na obecność genu-hybrydy wskazuje obecność 18-oksypochodnych kortyzolu w moczu (tzw. steroidów hybrydowych), tj. 18-hydroksykortyzolu. Klinikcznym potwierdzeniem rozpoznania są: obniżenie ciśnienia tętniczego i stężenia aldosteronu oraz wzrost aktywności reninowej osocza po podaniu deksametazonu. Jednym

z charakterystycznych objawów wskazujących na zależność wydzielania aldosteronu przez ACTH jest odwrócony wynik testu oceny generacji reniny i wydzielania aldosteronu przed pionizacją i po pionizacji. W warunkach standardowych test wykonywany jest rano w godzinach 8.00–10.00. U chorych z FH I zamiast oczekiwanego wzrostu stężenia aldosteronu po pionizacji ocenianego w próbce krwi pobranej o godzinie 10.00, po 2-godzinnej pionizacji, stwierdza się niższe wartości niż w pierwszej próbce pobranej rano, o godzinie 8.00, bezpośrednio po spoczynku nocnym. Jest to spowodowane mniejszym wydzielaniem ACTH w późniejszych godzinach rannych, a większym – ok. godziny 6.00–7.00. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wykazanie obecności genu-hybrydy.

Leczenie FH I polega na stosowaniu kortykosteroidów, które hamują wydzielanie ACTH. Lekiem z wyboru jest deksametazon w dawce 0,125–0,25 mg. Skuteczne są również hydrokortyzon i prednizon. Dodatkowymi lekami są blokery receptora mineralokortykosteroidowego i działający dystalnie diuretyk – amiloryd. Ze względu na odległe powikłania przewlekłe stosowanego deksametazonu zaleca się podawanie również leków dodatkowych, co pozwala na zmniejszenie jego dawek.

Rodzinny hiperaldosteronizm typu II (FH II)

Jest to choroba dziedzicząca się najprawdopodobniej autosomalnie dominująco; według niektórych autorów stanowi główną przyczynę dziedzicznych postaci nadciśnienia tętniczego. Z niektórych badań wynika, że FH II może być przyczyną aż do 20% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie hiperaldosteronizmu i niskiej lub zerowej aktywności reninowej osocza. W badaniach przesiewowych zalecane jest stosowanie wskaźnika aldosteron/renina. Inne biochemiczne objawy hiperaldosteronizmu, takie jak hipokalemia i alkalozja metaboliczna, są niestałe. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze ujawnia się dopiero w wieku dorosłym. Jednakże FH II może występować również w okresie dojrzewania i przebiega z ciężkim nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniem narządowym. W wywiadach u części pacjentów można wykazać rodzinne występowanie przerostu lub gruczolaków nadnerczy, które mogą występować jedno- albo obustronnie. Dokładny defekt genetyczny nie został wykazany, ale wydaje się, że *locus* zmutowanego genu znajduje się na chromosomie 7. U niektórych chorych wykazano nadmierną ekspresję genu *CYP11B2* kodującego syntazę aldosteronową. Sugeruje to zaburzenie regulacji aktywności tego genu spowodowane prawdopodobnie niezidentyfikowanymi czynnikami wzrostowymi lub zaburzeniami w rejonie promotorowym genu. Leczenie tej postaci nadciśnienia opiera się na blokadzie receptora mineralokortykosteroidowego i ewentualnie operacyjnym usunięciu przerośniętego nadnercza.