

¹Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu³Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pacjent z podejrzeniem zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów — trudności diagnostyczne

A case with suspected apparent mineralocorticoid excess syndrome — diagnostic problems

Summary

Apparent mineralocorticoid excess (AME) is a rare inherited form of hypertension. It is caused by disturbances in the activity of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2. Diagnostics of the syndrome consists in the phenotype analysis that includes the assessment of clinical symptoms and disturbances in electrolytes balance as well as steroid profile (mineralo- and glucocorticoids). Moreover, the genotyping is carried out to determine the genetic alterations in *HSD11B2* sequence. The paper presents the difficulties in AME recognition and the case of a patient suspected to suffer from the AME syndrome. The analysis of the patient's phenotype without the genotype might have led to the wrong diagnosis.

key words: glucocorticoids, 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2, genotyping

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 2, pages 101–104.

Wstęp

Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów (AME, *apparent mineralocorticoid excess*) jest rzadką, dziedziczną postacią nadciśnienia tętniczego, w której obserwuje się zaburzenia funkcji dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej 2 (11β -HSD2). Utrata aktywności 11β -HSD2 jest związana z występowaniem punktowych mutacji w genie *HSD11B2*. Mutacje mogą zmieniać skład aminokwasowy enzymu, czego konsekwencją jest najczęściej obniżenie aktywności katalitycznej. Skutkuje to upośledzoną przemianą endogennego kortyzolu (F) do nieaktywnego biologicznie kortyzonu (E) i kumulacją F w organizmie. W tkankach bogatych w receptor mineralokortykosteroidowy (MR) prawidłowe funkcjonowanie 11β -HSD2 zapewnia selektywność MR do aldosteronu (ALDO). W przypadku zaburzenia tego pre-receptorowego mechanizmu, nagromadzony F zaczyna pełnić rolę mineralokortykosteroidu, wywołując efekty charakterystyczne dla ALDO. Jest to tym bardziej niebezpieczne, że pobudzenie MR przez F nie podlega kontroli układu renina–angiotensyna. Konsekwencją mineralokortykosteroidowej aktywności F jest zwiększenie retencji Na^+ w kanalikach nerkowych, której towarzyszy zatrzymanie wody w płynie zewnątrzkomórkowym. Powstała w ten sposób hiperwoleミア prowadzi do wzrostu pojemności wyrzutowej serca. Ponadto reabsorpcja Na^+ skutkuje zwiększeniem wydalania z moczem K^+ i H^+ . Roz-

Adres do korespondencji: dr n. farm. Katarzyna Kosicka
Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Święcickiego 6, 61–541 Poznań
tel.: (+48 61) 854–64–31, faks. (+48 61) 854–64–30

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Źródło finansowania: grant MNiSzW nr N–405–01632/1498

wijające się naciśnienie tętnicze, hipokaliemia i zasadowica są zatem charakterystycznymi objawami AME. Pobudzenie MR przez F powoduje obniżenie stężenia ALDO w organizmie, który jest często niewykrywalny w surowicy. Ponadto zmniejsza się aktywność reninowa osocza (PRA, *plasma renin activity*) [1–6].

Diagnostyka AME rozpoczyna się od stwierdzenia występowania charakterystycznych dla tego zespołu objawów klinicznych. Są to: niska masa urodzeniowa, spowolnione tempo wzrostu oraz polidypsja i poliuria. W analizie biochemicznej krwi ocenia się przede wszystkim stężenie sodu i potasu, stężenie ALDO w surowicy i PRA. W przypadku gdy wyniki uzyskane w opisanych badaniach nie wykluczają AME, dokonuje się oceny funkcjonowania 11β -HSD2 na podstawie profilu glikokortykosteroidowego. Aktywność 11β -HSD2 określa się na podstawie poziomów F, E w osoczu i moczu oraz ich metabolitów w moczu, wyznaczając specyficzne parametry: F/E w osoczu, stosunek wolnego F do wolnego E w moczu (UFF/UFE) oraz (THF+allo-THF)/(THE+allo-THE) w moczu (stosunek sumy tetrahydrometabolitów F do sumy tetrahydrometabolitów E). W przypadku wyników sugerujących AME, dodatkowo przeprowadza się badania genetyczne, które mają na celu ustalenie występowania mutacji w genie *HSD11B2* [2–4].

W dalszej części pracy przedstawiono przypadek 67-letniego mężczyzny, obrazujący trudności diagnostyczne związane z AME oraz wskazujący na istotność przeprowadzania badań genetycznych potwierdzających lub wykluczających schorzenia związane z występowaniem zmian w genotypie.

Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 67 lat przyjęto do kliniki w celu diagnostyki zespołu Conna (pierwotny hiperaldosteronizm). Chory nigdy wcześniej nie leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego. Pacjenta przyjęto w stanie ogólnym dość dobrym, w badaniu przedmiotowym zanotowano ciśnienie tętnicze 160/110 mm Hg oraz tętno 72 uderzenia/min. Uwagę zwracały obrzęki kończyn dolnych. Obliczono wskaźnik masy ciała BMI, który świadczył o nadwadze (28,4). W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono zmian patologicznych w nadnerczach (nadnercze prawe o wymiarach 1,90 cm × 1,95 cm; nadnercze lewe o wymiarach ok. 3 cm × 2 cm). W ECHO serca wykazano cechy nieznacznej przerostu lewej komory (LVEDD 54 mm) z zaburzeniami relaksacji. Wykonano badania laboratoryjne oraz przepro-

Tabela I. Wyniki analizy biochemicznej krwi wraz z profilem glikokortykosteroidowym

Table I. Results of blood tests and the glucocorticoid profile analysis

| | Pacjent | Zakres referencyjny |
|---|---------|--------------------------------|
| Na ⁺ [mmol/l] | 146 | 135–145* |
| K ⁺ [mmol/l] | 3,3 | 3,5–5,1* |
| PRA [ng/ml/h] | 1,30 | < 7,00* |
| ALDO [pg/ml] | 11,64 | 8,00–172,00* |
| F/E w osoczu | 13,12 | < 4,00 [5] 3,92 ± 1,45** |
| UFF/UFE w dobowej zbiórce moczu | 1,483 | < 0,600 [5] 0,379 ± 0,138** |
| (THF+allo-THF)/(THE+allo-THE) w dobowej zbiórce moczu | 1,71 | < 1,40 [5] 0,78 ± 0,23** |
| UFF [μg/24 h] | 1257,7 | 15–75 [9] 31,2 ± 14,2** |
| UFE [μg/24 h] | 847,9 | 87,8 ± 40,4** |
| THF+allo-THF [mg/24 h] | 16,517 | 2,564 ± 1,416** |
| THE+allo-THE [mg/24 h] | 9,739 | 3,458 ± 1,866** |

*Zakresy referencyjne laboratorium, w którym wykonano oznaczenia; **Wyniki uzyskane w badaniach przeprowadzonych w grupie 70 zdrowych ochotników przedstawione jako średnia ± SD (wyniki dotąd niepublikowane)

wadzano analizę profilu steroidowego, wykorzystując opracowaną i zwalidowaną metodę HPLC-FLD [7]. Wyniki zestawiono w tabeli I. Stwierdzone w badaniach podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, hipernatremia oraz hipokaliemia sugerowały hiperaldosteronizm [8]. W kolejnych badaniach stwierdzono stężenie ALDO mieszczące się w dolnej granicy zakresu referencyjnego oraz prawidłową wartość PRA. Stosunek PRA do ALDO także był niski (8,95), co dodatkowo (obok niskiego stężenia ALDO) wykluczało zespół Conna [9, 10]. W ocenie profilu glikokortykosteroidowego stwierdzono stężenie F w osoczu w górnej granicy zakresu referencyjnego (pacjent: 683,1 nmol/l; zakres referencyjny wg [9]: 138–689 nmol/l). Uzyskany stosunek F/E w osoczu (13, 12) ponad 3-krotnie przekraczał zakres referencyjny dostępny w piśmiennictwie oraz wyniki uzyskane w badaniach przeprowadzonych w grupie 70 zdrowych ochotników (wyniki dotąd niepublikowane). Pozostałe dwa parametry oceniające funkcjonowanie 11β -HSD2, tj. UFF/UFE i (THF+allo-THF)/(THE+allo-THE), również przekraczały zakresy referencyjne oraz wartości obserwowane u zdrowych ochotników, co wskazywało na nieprawidłowy metabolizm endogennych glikokortykosteroidów. Uzyskane wyniki sugerowały zaburzenia w funkcjonowaniu 11β -HSD2, będące podstawą AME.

W kolejnym etapie dokonano oceny występowania mutacji w genie *HSD11B2*. Poddano sekwencjonowaniu wszystkie eksony, fragmenty UTR oraz krótkie introny danego genu (cały region kodujący). Uzyskane wyniki nie wykazały żadnych zmian w sekwencji nukleotydów w badanych fragmentach genu *HSD11B2*. Badanie powtórzono, potwierdzając uprzednio uzyskane rezultaty.

Omówienie

Przypadek przedstawiony w niniejszej pracy opisuje trudności diagnostyczne związane z rozpoznaniem zaburzeń w gospodarce glikokortykosteroidowej na przykładzie AME. Wyniki badań biochemicznych krwi pacjenta oraz parametry oceniające aktywność 11β -HSD2 wskazywały na omawiany zespół. Przeprowadzona analiza genotypu nie wykazała jednak żadnych zmian w sekwencji nukleotydów w badanych fragmentach genu *HSD11B2*, w których zawierał się cały region kodujący białko enzymatyczne oraz odcinki UTR. Na tej podstawie można przypuszczać, że zmniejszenie aktywności 11β -HSD2 mogło nastąpić na skutek spożycia egzogennych substancji będących inhibitorami tego enzymu, tym bardziej, że notowano przypadki występowania objawów AME, np. po spożyciu preparatów lukrecji lub dużych ilości soku grejpfrutowego [8, 11]. Pacjent w wywiadzie nie deklaruwał używania w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie żadnych preparatów ziołowych. Lukrecja jest jednak dodawana do różnych produktów żywnościowych jako środek słodzący, więc jej spożycie może być nieświadome.

Możliwe wydaje się także, że w intronie 1 genu *HSD11B2*, składającym się z ok. 4000 par zasad, który nie został poddany sekwencjonowaniu, istnieje mutacja skutkująca przedwczesnym zakończeniem transkrypcji (w wyniku mutacji powstaje kodon „stop”) i syntezą białka enzymatycznego o nieprawidłowej budowie i obniżonej aktywności. Tej hipotezie zaprzeczają jednak duże ilości E oraz THE+allo-THE, co świadczy o tym, że funkcja 11β -HSD2 jest zachowana. Znacznie wyższe ilości UFF oraz tetrahydrometabolitów F w dobowej zbiorce moczu w porównaniu z zakresami referencyjnymi i wartościami uzyskanymi dla zdrowych ochotników wskazują na zwiększoną sekrecję F. Bardzo duże ilości wydalonych z moczem UFE oraz THE+allo-THE mogą sugerować wysycenie 11β -HSD2, co skutkuje wartościami parametrów oceniających aktywność tego enzymu przekraczającymi zakresy referencyjne. Taką sytuację obserwuje

się m.in. w zespole ektopowego wydzielania ACTH, gdzie na skutek zwiększonego wydzielania ACTH dochodzi do nadmiernego wydzielania F. Wtedy, pomimo prawidłowej funkcji 11β -HSD2 (na którą nie wpływa bezpośrednio ACTH) dochodzi do wysycenia enzymu, a co za tym idzie nie jest możliwe unieczynnienie całej puli wydzielonego F [1–4]. Konieczna jest także dalsza diagnostyka w kierunku guzów nadnerczy lub przysadki mózgowej, których występowanie mogłoby skutkować zwiększonym wydzielaniem F.

Streszczenie

Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów (AME) jest rzadką postacią dziedzicznego nadciśnienia tętniczego związaną z zaburzeniami w funkcjonowaniu dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej 2. Diagnostyka tego schorzenia opiera się na ocenie fenotypu, na który składają się charakterystyczne objawy kliniczne, zaburzenia w gospodarce elektrolitowej oraz analiza profilu steroidowego (mineralo- i glikokortykosteroidowego). Ponadto wykonuje się genotypowanie mające na celu ustalenie występowania mutacji w genie *HSD11B2*. W niniejszej pracy przedstawiono trudności w diagnostyce AME na podstawie przypadku pacjenta, u którego ocena jedynie fenotypu mogłaby doprowadzić do błędnego rozpoznania.

słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, dehydrogenaza 11β -hydroksysteroidowa 2, genotypowanie
Nadciśnienie Tętnicze 2012, vol. 16, no 2, pages 101–104.

Piśmiennictwo

1. Palermo M., Quinkler M., Stewart P.M. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004; 48: 687–696.
2. Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2384–2392.
3. Tomlinson J.W., Stewart P.M. Cortisol metabolism and the role of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 15: 61–78.
4. Hammer F., Stewart P.M. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20: 337–353.
5. Romer T.E., Litwin M., Małunowicz E. Apparent mineralocorticoid excess. *Endokrynol. Pol.* 2004; 4: 463–470.
6. Rogoff D., Smolenicka Z., Bergadà I. i wsp. The codon 213 of the 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene is a hot spot for mutations in apparent mineralocorticoid excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 4391–4393.
7. Główna F.K., Kosicka K., Karaźniewicz-Łada M. HPLC method for determination of fluorescence derivatives of corti-

sol, cortisone and their tetrahydro- and allo-tetrahydro-metabolites in biological fluids. *J. Chromatogr. B.* 2010; 878: 283–289.

8. Palermo M., Armanini D., Delitala G. Grapefruit juice inhibits 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in vivo, in man. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 143–144.

9. Herrmann F., Müller P., Lohmann T., Wallaschofski H. *Endokrynologia w praktyce klinicznej: diagnostyka i leczenie.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.

10. Sztefko K., Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 120–130.

11. Bobeff I., Nogal P., Pniewska-Siark B., Lewiński A. Nadmiar soku grejpfrutowego w diecie przyczyną wystąpienia nadciśnienia tętniczego i podejrzenia zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (Apparent Mineralocorticoid Excess — AME) u 5-letniej dziewczynki z adrenarcho praecox. *Endokrynol. Pediatr.* 2006; 4: 73–76.