

# A primer hyperaldosteronismus genetikája

Vékony Bálint dr.<sup>1, 2</sup> ■ Igaz Péter dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológiai Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

*Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.*

A szekunder magas vérnyomás egyik leggyakoribb oka a primer hyperaldosteronismus. A primer hyperaldosteronismus a mellékvesekéreg autonóm aldosteron-tútermelésével jár; a magas szérumszint magas vérnyomáshoz és hypokalaemiához vezethet, kezeletlenül pedig számos patofiziológiai következményt von maga után. Diagnózisa és kezelése a beteg tünetmentességét vagy akár teljes gyógyulását eredményezi, mivel kórformától függően műtéti úton gyógyítható vagy gyógyszeresen kezelhető. A diagnózis felállításának nehézségei miatt jelenleg gyakran aluldiagnosztizált kórkép. Két leggyakoribb formája az egyoldali aldosterontermelő adenoma és a bilaterális adrenalis hyperplasia. Az esetek többségében a betegség kialakulása sporadikus, de léteznek ritka öröklődő formái: a familiaris hyperaldosteronismus I–IV. és a primer hyperaldosteronismus görcsökkel és neurológiai abnormalitásokkal szindróma. Az I-es típusú familiaris hyperaldosteronismust a kortizol- és aldosteron-bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzim kódoló génje kiegyenlített átkeresztződése okozza, míg a többi öröklődő kórkép kialakulásáért ioncsatornákat kódoló gének mutációi felelősek. A sporadikus adenomák döntő részében a betegség kialakulásában kulcsszerepet játszó szomatikus mutációk mutathatók ki. E szomatikus mutációk által érintett gének között szép számmal találunk az öröklődő formákban csírasejtes mutációk révén érintett géneket, ami az öröklődő és a sporadikus formák közös patomechanizmusára utal. Összefoglaló cikkünkben a primer hyperaldosteronismus genetikai hátterét, a familiaris és sporadikus formáiban szerepet játszó géneket és ezek mutációit mutatjuk be, kitekintve ezen ismeretek tudományos, terápiás és diagnosztikus relevanciáira is. *Orv Hetil.* 2023; 164(9): 332–338.

**Kulcsszavak:** primer hyperaldosteronismus, mellékvesekéreg-adenoma, hyperplasia, genetika, sporadikus mutációk

## The genetic background of primary aldosteronism

One of the most frequent causes of secondary hypertension is primary aldosteronism. The disease is caused by the autonomous aldosterone production of the adrenal cortex leading to elevated aldosterone levels causing hypertension and often hypokalemia, and if untreated, could lead to a plethora of pathophysiological issues. The diagnosis and treatment of primary aldosteronism is of paramount significance, since depending on its subtype, surgical or pharmaceutical intervention can lead to the full recovery of the patient. However, due to the difficulties in diagnosis, the illness often remains underdiagnosed. The two most common causes of primary aldosteronism are unilateral aldosterone producing adenoma and bilateral adrenal hyperplasia. The majority of cases are sporadic, but hereditary forms are also known, namely, familiar hyperaldosteronism types I–IV and primary aldosteronism with seizures and neurological abnormalities syndrome. Familiar hyperaldosteronism type I is caused by the unequal crossing-over of two genes coding for the enzymes catalyzing the last steps in cortisol and aldosterone biosynthesis, while the other types of hereditary aldosteronisms are caused by mutations in genes coding ion channels. In a significant portion of sporadic aldosterone producing adenomas, somatic mutations can be diagnosed in genes that are also affected by germline mutations in the hereditary forms of primary aldosteronism. The overlap in genes involved in the hereditary and sporadic forms of the disease underlines the common pathomechanisms in these two disease entities. In our review, we present the genetic background of primary aldosteronism, the genes involved in both hereditary and sporadic forms and their mutations, with an outlook on their scientific, therapeutic and diagnostic significance.

**Keywords:** primary aldosteronism, adrenocortical adenoma, hyperplasia, genetics, sporadic mutations

Vékony B, Igaz P. [The genetic background of primary aldosteronism]. *Orv Hetil.* 2023; 164(9): 332–338.

(Beérkezett: 2022. december 19.; elfogadva: 2023. január 7.)

## Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; APCC = (aldosterone producing cell cluster) aldosterontermelő sejtklaszter; ARR = (aldosterone/renine ratio) aldosteron/renin arány; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; *ATP1A1* = (sodium/potassium-transporting ATPase, subunit alpha 1) nátrium-kálium cserélő ATPáz, alfa-1-alegység; *ATP2B3* = (plasma membrane calcium-transporting ATPase 3) plazmamembrán-kalcium-transzportáló ATPáz-3; *CACNA1D* = (calcium voltage-gated channel, subunit alpha 1, D) feszültségfüggő kalciumcsatorna, alfa-1-alegység, D típus; *CACNA1H* = (calcium voltage-gated channel, subunit alpha 1, H) feszültségfüggő kalciumcsatorna, alfa-1-alegység, H típus; *CLCN2* = (chloride voltage-gated channel 2) feszültségfüggő kloridioncsatorna-2; CT = (computed tomography) komputertomográfia; *CTNNB1* = (catenin beta 1) béta-katenin-1; *CYP11B1/2* = (cytochrome P450, family 11, subfamily B, member 1/2) citokróm P450, 11-es család, B-alcsalád, 1/2-es típus; *GIRK4* = (G-protein-gated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel 4) G-fehérje aktiválta, befelé rektifikáló káliumcsatorna-4; *KCNJ5* = (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 5) befelé rektifikáló káliumcsatorna, J-alcsalád, 5-ös típus; miRNS = mikro-ribonukleinsav; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; NKFIH = Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal; PASNA = (primary aldosteronism with seizures and neurological abnormalities) primer hyperaldosteronismus görcsökkel és neurológiai abnormalitásokkal; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; TKP = Térmaterületi Kiválósági Program; WNT = (wingless-related integration site) szárny nélküli integrációs hely

A magas vérnyomás az egyik, ha nem a leggyakoribb krónikus betegség, amely a világon nagyjából másfél milliárd embert, hazánkban a Magyar Hypertonia Társaság becslése szerint a felnőtt lakosság legalább 35%-át érinti. Kezeletlenül a systolés vérnyomás enyhé emelkedése is növeli a morbiditást és mortalitást. Eredete alapján beszélhetünk primer vagy idiopathiás és szekunder magas vérnyomásról, az utóbbi kategóriába jelen tudásunk szerint az esetek mindössze 10–15%-a esik [1]. A szekunder magas vérnyomás egyik leggyakoribb oka a primer hyperaldosteronismus.

A primer hyperaldosteronismus oka a mellékvesekéreg autonóm aldosteron-túlermelése, mely magas plazma-aldosteron- és alacsony plazmarenin-koncentrációval jár. Az emelkedett mineralokortikoid-szint hypokalaemiát okozhat, emellett az aldosteron nátrium- és vízretenciót idéz elő, magával vonva a vértérfogat növekedését, ami növeli a „preload”-ot és balkamra-hypertrophiához vezet. A megnövekedett oxidatív stresszel és gyulladással ezek hosszabb távon fibrosist indukálnak, ami diastolés diszfunkciót okoz, balpitvar-tágulatot, és később akár pitvarfibrillációra is hajlamosíthat. A magas aldosteron-szint okozta ionzavarok a fenti folyamatokkal együtt a PQ-idő megnyúlását is előidézhetik, emellett növelik a myocardialis infarktus és a szívelégtelenség kialakulásának esélyét [2]. A primer hyperaldosteronismus jellem-

zője, hogy az érintettekben a vérnyomás emelkedésének mértékéhez képest is súlyos szív-ér rendszeri komplikációk alakulhatnak ki. A hypokalaemia bár típusos manifesztáció, nem feltétele a diagnózisnak. A kórkép hormonális diagnózisa a magas vérplazma-aldosteron és az alacsony vagy akár mérhetetlenül alacsony plazmarenin-koncentráció egymáshoz viszonyított arányszámán, az úgynevezett aldosteron-renin arányon (ARR: aldosteron-renin ratio) alapul [3, 4]. A súlyos, florid formák kivételével megerősítő tesztre is szükség van, amelyek közül a leggyakrabban a hazai gyakorlatban a sóterhelést alkalmazzuk. A betegség diagnosztikája sokat fejlődött az elmúlt években, ennek ellenére aluldiagnostizált kórképről van szó. A korai pontos diagnózis viszont a páciens teljes gyógyulásához vagy tünetmentességéhez vezethet.

A primer hyperaldosteronismusnak két fő formája van: az unilaterális aldosterontermelő adenoma (30–40%, a klasszikus Conn-szindróma) és a bilaterális adrenalis hyperplasia (60–70%). Az aldosterontermelő adenoma felelős a súlyos, hypokalaemiával járó formákért, a bilaterális adrenalis hyperplasia gyakran enyhébb fenotípust okoz. Napjainkban a primer hyperaldosteronismus eseteinek több mint kétharmadért a kétoldali adrenalis hyperplasia felelős. Míg az aldosterontermelő adenoma műtéti úton, adrenalectomiával gyógyítható, addig a kétoldali hyperplasia mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal kezelhető (spironolakton, eplerenon vagy a Magyarországon még nem, de Nyugat-Európában már elérhető kanrenon). Elkülönítésükre képalkotó módszerek, CT és MRI használhatók, de felbontási képességeik hiányosságai miatt a kis méretű adenomák észlelése nehézségekbe ütközik. Emiatt jelenleg a legmegbízhatóbbnak tartott módszer a szelektív mellékvesevéna-katéterezés. Ez intervenciós radiológiai eljárás, amely nagy gyakorlatot igényel, és korlátozottan érhető el [5]. Intenzív kutatások folynak más diagnosztikus eljárások kifejlesztésére, amelyek kevésbé invazívak vagy olcsóbbak és könnyebben kivitelezhetők, de ugyanolyan pontossággal kimutatják az adott kórképet. A primer hyperaldosteronismus a két leggyakoribb kórformája mellett még lehet multiplex microadenoma, ritkán unilaterális hyperplasia következménye is. A kórkép kialakulását okozhatják örökletes mutációk is [6].

Összefoglaló cikkünkben a primer hyperaldosteronismushoz vezető örökletes kórképeket, valamint a primer hyperaldosteronismus patogenezisében fontosnak tűnő sporadikus mutációkat ismertetjük.

## A primer hyperaldosteronismus monogénesen öröklődő formái

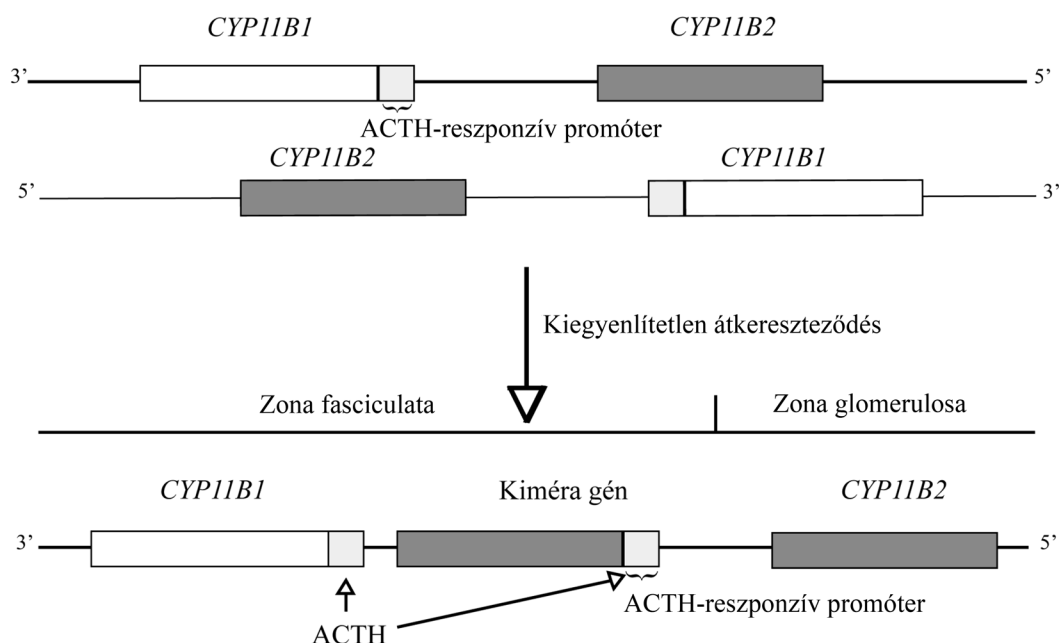
Bár a primer hyperaldosteronismus eseteinek túlnyomó része sporadikus, a betegségben szenvedők nagyjából 5%-ának lehet monogénesen öröklött kórformája [7], amelyet familiaris hyperaldosteronismus névvel illetünk. A familiaris hyperaldosteronismusnak eddig öt ismert alformája van, I–IV. és a PASNA- (primary aldosteronism

with seizures and neurological abnormalities – primer hyperaldosteronismus görcsökkel, neurológiai abnormalitásokkal) szindróma. Öröklésmenetük autoszomális domináns, az enyhébb esetek, főleg az I-es és a II-es típusban inkomplett penetranciát mutatnak [8]. Ezen kórképek irányában érdemes kivizsgálni a páciens, ha családtagjai között valaki szenved primer hyperaldosteronismusban, és felmerül az örökletes forma, vagy a tünetek korán, akár gyerekkorban kezdődnek.

Az I-es típusú, vagy más néven glükokortikoidokkal kezelhető familiaris hyperaldosteronismust 1966-ban írták le először [9]. A kórképet eredetileg a Conn-szindrómától eltérő, családokban halmozódást mutató aldosterontermelő mellékvese-adenomának vélték, majd pontos okát 1992-ben sikerült azonosítani. A betegség hátterében a kortizol- és az aldosteron-bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzimeket kódoló *CYP11B1* (11 $\beta$ -hidroxiláz-1 vagy kortizol-szintáz) és *CYP11B2* (11 $\beta$ -hidroxiláz-2 vagy aldosteron-szintáz) gének átrendeződése áll. Mindkét gén a 8-as kromoszómán található, hasonló szerkezetűek, és citokróm P450 enzimeket kódolnak. A *CYP11B1* normális esetben a zona fasciculatában expresszálódik, és az adrenokortikotrop hormon (ACTH) szabályozza a kifejeződését, míg a *CYP11B2* a zona glomerulosa-ban expresszálódik, és kifejeződésének szabályozásában az ACTH nem játszik érdemi szerepet. A *CYP11B1* promóterében ACTH-ra reagáló (ACTH-reszponzív) elem mutatható ki, míg

ilyen a *CYP11B2*-ben nincs. Az I-es típusú familiaris hyperaldosteronismus kialakulásának hátterében az áll, hogy meiosisban a kromoszómák átkereszteződése (crossing-over) során a két gén között úgynevezett egyenlőtlen crossing-over következhet be, melynek nyomán a két gén egyes részei között fúzió jön létre, ami egy kiméra gén kialakulásához vezet (1. ábra). Ennek során a *CYP11B1*-gén ACTH-reszponzív promótere és a *CYP11B2*-gén kódoló szekvenciája kerül ezáltal egy leolvasási keretbe, s emiatt egy olyan, fúziós fehérjét kódoló gén jön létre, amely a normális helyett a zona fasciculatában fejeződik ki, és az ACTH serkenti a kifejeződését. Ez ad lehetőséget a kórkép gyógyszeres kezelésére is, hiszen az ACTH termelésének elnyomásával a betegség kezelhető [10]. Az ACTH szuppressziójához mineralokortikoid-hatás nélküli szintetikus glükokortikoidot, elsősorban kis dózisu dexametazont (0,125–0,25 mg/nap) adhatunk, esetleg kiegészítve mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal [11]. A diagnózis felállítása az érintett kimérageén-szakasz egy nagy fragmentumának polimeráz-láncreakcióval (PCR) történő amplifikációjával lehetséges.

A II-es típusú familiaris hyperaldosteronismust 1991-ben azonosították [12]. Ennek ellenére pontos patomechanizmusának és „driver” (irányító) mutációjának meghatározására még évtizedeket kellett várni, és 2018-ban sikerült exomsekvenciálással beazonosítani [13]. A *CLCN2* (chloride voltage-gated channel 2) feszültség-



1. ábra

Az I-es típusú familiaris hyperaldosteronismus patogenezisének sematikus ábrázolása. A kialakult kiméra gén által kódolt aldosteron-szintáz átíródását az ACTH befolyásolja, mivel az egyenlőtlen átkereszteződés során a *CYP11B1*-gén ACTH-reszponzív promótere került a *CYP11B2*-gén közelébe, mely az enzimet kódolja. Normális körülmények között a *CYP11B2* átíródása a zona glomerulosa-ban történik, még a kiméra gén által kódolt enzim a *CYP11B1*-hez hasonlóan a zona fasciculatában

ACTH = adrenokortikotrop hormon; *CYP11B1* = citokróm P450, 11-es család, B-alcsalád, 1-es típus; *CYP11B2* = citokróm P450, 11-es család, B-alcsalád, 2-es típus

függő kloridion-csatornát kódoló génben történt „misense” (megváltozott értelmű) mutáció idézi elő, amely aminosavcserét okoz. Scholl és mtsai 5 különböző aminosavcserét azonosítottak, amelyek a kórképhez vezetnek. Következményük, hogy csökken az ioncsatorna aktivációs potenciálja, emiatt könnyebben és tovább maradhat nyitott konformációban, mint a vad típusú, ami emelkedett aldosteronszintézishez vezet [13]. A diagnózis felállításához a *CLCN2*-gén szekvenálása szükséges.

A III-as típusú familiaris hyperaldosteronismust 2008-ban írták le, amikor is egy 1959-ben 10 éves, primer hyperaldosteronismussal diagnosztizált fiú két lánya is apjuk gyermekkori, súlyos tüneteit produkálta: gyakori fejfájások, polyuria, polydipsia, súlyos hypertensio, hypokalaemia, metabolikus alkalosis. A bilaterális adrenalectomia mindhárom betegnél teljes gyógyuláshoz vezetett rövid időn belül [14]. A kórkép „driver” mutációja a *KCNJ5*- (potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 5) génben található, mely a GIRK4 G-fehérje aktiválta, befelé rektifikáló káliumcsatornát kódolja; ennek mutációi csökkentik a kálium kiáramlását, és növelik a beáramló nátrium mennyiségét [15]. Eddig 6 mutációt írtak le a génben mely az örökletes kórkép kialakulásához vezet, és 11 mutációt, mely a sporadikus formákban van jelen [16]. A tünetek súlyossága széles skálán mozoghat, de általában korai kezdetű, súlyos tünetekkel járó primer hyperaldosteronismus formájában jelentkezik.

A IV-es típusú familiaris hyperaldosteronismust 2015-ben azonosították Scholl és mtsai a *CACNA1H*- (calcium voltage-gated channel, subunit alpha 1, H) génben, mely egy feszültségfüggő kalciumcsatornát kódol [17]. A mutációt hordozóknál a tünetek gyermekkorban kezdődtek, és a képalkotó eljárásokkal nem lehetett hyper-

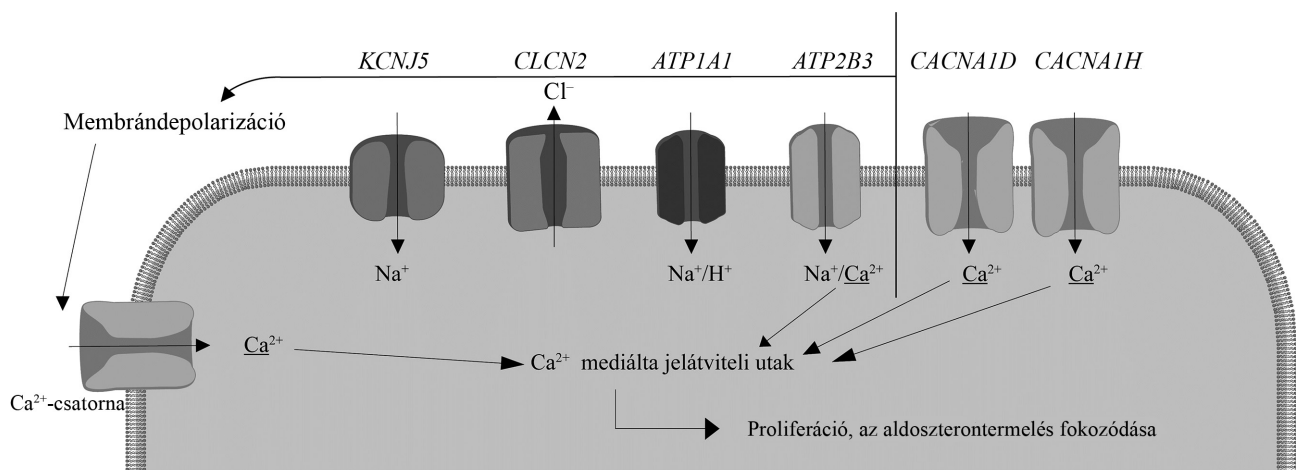
plasiát vagy adenomát kimutatni, ellenben az ARR emelkedett volt. Az aldosteron-túltermelésért a nagyobb mennyiségű beáramló kalcium felelős, mely aktiválja az aldosteron-szintáz enzimet [18].

Egy másik, befelé rektifikáló kalciumcsatornát kódoló génben, a *CACNA1D*-ben lévő mutációk okozhatják a PASNA-szindrómát. Ennek a génnek a mutációit először sporadikus egyoldali aldosterontermelő adenomák szomatikus mutációjaként azonosították, majd azonosították örökletes variációt is [19]. Az örökletes mutáció, mely a PASNA-szindrómát okozza, súlyos és gyermekkorban kezdődő magas vérnyomás mellett görcsrohamokkal és neurológiai abnormalitásokkal jár, míg a szomatikus mutáció, mely a sporadikus esetekben fedezhető fel, enyhébb tüneteket okoz [19].

A 2. ábra a II–IV. típusú familiaris hyperaldosteronismus és a PASNA-szindróma hátterében álló mechanizmusokat mutatja be.

## A sporadikus primer hyperaldosteronismus genetikája – szomatikus mutációk

Tekintettel arra, hogy az egyoldali aldosterontermelő adenomák kezelése az adrenalectomia, nagy számban érhetőek el szövetszövetminták szövetszöveti és genetikai elemzésre. Több gént is sikerült azonosítani, melyek a sporadikus esetek körülbelül 90%-ában hordoznak mutációkat. E mutációk az örökletes formákkal ellentétben nem csírasejtesek, hanem szomatikus mutációk. A csírasejtes mutációkkal ellentétben a szomatikus mutációk nincsenek jelen a szervezet minden sejtjében, így a jelen esetben csak a mellékvesekéreg-daganatban mutathatók ki. Az érintett gének az esetek túlnyomó részében, gyakorisági



2. ábra

A II–IV. típusú familiaris hyperaldosteronismus és a PASNA-szindróma patogenezisében szerepet játszó géntermékek és mechanizmusok. A *KCNJ5*, *CLCN2*, *ATP1A1* és *ATP2B3* gének által kódolt ioncsatornáknak bekövetkezett mutációk a membrán depolarizációjának kiváltása által okozott kalciumbeáramlásokon keresztül, míg a *CACNA1D* és *CACNA1H* ioncsatornákat kódoló gének mutációi a direkt kalciumbeáramlásokon keresztül váltják ki a kalcium mediálta jelátviteli utak aktiválódását és ezáltal a túlzott aldosterontermelést és proliferációt

*ATP1A1* = nátrium–kálium cserélő ATPáz, alfa-1-alegység; *ATP2B3* = plazmamembránkalcium-transzportáló ATPáz-3; *CLCN2* = feszültségfüggő kloridion-csatorna-2; *CACNA1D* = feszültségfüggő kalciumcsatorna, alfa-1-alegység, D-típus; *CACNA1H* = feszültségfüggő kalciumcsatorna, alfa-1-alegység, H-típus; *KCNJ5* = befelé rektifikáló káliumcsatorna, J-alszámú 5-ös típus; PASNA = primer hyperaldosteronismus görcsökkel és neurológiai abnormalitásokkal



sorrendben a következők: *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CTNNB1*, *CACNA1H* és *CLCN2*. A mutációk frekvenciája függ a nemtől és az etnikai hovatartozástól. Fehér férfiakban például a *CACNA1D* gyakoribb, mint a *KCNJ5*, mely nőknél, afroamerikai és japán férfiaknál a leggyakrabban érintett gén [20–22]. Mint látható, nagy az átfedés a familiaris hyperaldosteronismus kórformáival, ami arra utal, hogy az örökletes és a sporadikus formák patogenezise közös mechanizmusokon alapul. Az *ATP1A1*, *ATP2B3* és *CTNNB1* gének mutációinak jelenleg nem ismert familiaris hyperaldosteronismust kiváltó variációja, de egyéb öröklődő kórképekben szerepet játszhatnak [23, 24]. Az *ATP1A1*-gén a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáz-1 enzimet, míg az *ATP2B3*-gén a  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPáz enzimet kódolja. Mutációik következménye az alacsonyabb aktivációs potenciál és az ezáltal okozott magasabb hormontermelés [25]. A *CTNNB1*-génben bekövetkező mutációk a  $\beta$ -katenin termelődését befolyásolják, gátolva annak proteoszóma általi lebontását, ami a WNT növekedési útvonal aktivációjához vezet [26]. E gén valamilyen mutációja megtalálható a nem hormontermelő adenomák, a kortizoltermelő adenomák és az adrenocorticalis carcinomák 30%-ában [27]. *KCNJ5* és *CACNA1D* mutációkat hordozó multiplex microadenomákat írtak le bilaterális adrenalis hyperplasiában is [28].

Az aldosterontermelő adenomával szemben a bilaterális adrenalis hyperplasia rutinszerű műtétjére nem kerül sor, így az ennek hátterében álló szöveti eltérések vizsgálata sokkal nagyobb kihívást jelent. Újabb adatok szerint a bilaterális adrenalis hyperplasia kialakulásában szerepet játszhatnak az úgynevezett aldosterontermelő sejtklaszterek (APCC-k). Ezeket a sejtcsoportosulásokat 2010-ben írták le először; erősen festődnek a CYP11B2-fehérje immunfestésével, és újgenerációs szekvenálással kimutatták, hogy hordozzák az aldosteron-túlprodukciónak „driver” mutációit, leginkább a *CACNA1D*, *ATP1A1* és *ATP2B3* génekben, ritkábban a *KCNJ5*-génben. A páciens korának előrehaladtával számuk nő, aldosteron-túlprodukciónak vezetve [28–30]. Az is lehetséges, hogy a megnövekedett mennyiségű APCC-kben kialakult újabb mutáció okozza az adenoma kialakulását, de jelenleg az APCC-k patofiziológiai jelentősége még nem tisztázott egyik kórképben sem [31]. Összességében a primer hyperaldosteronismus spektrumbetegségnek tűnik, amelynél a legsúlyosabb formák (aldosterontermelő adenoma) és az enyhébb esetek között számos különböző súlyosságú kórforma fordul elő.

A molekuláris biológia rohamos fejlődése és egyre szélesebb körű elérhetősége remélhetőleg új diagnosztikus és terápiás tereket nyit a primer hyperaldosteronismuson belül is. Számos kutatás folyik a témában. Az egyik fontos irány a szteroidmetabolomika, amelynek során tömegspektrometrián alapuló módszerrel nagy pontossággal el lehet különíteni a különböző szteroidhormonokat és prekursorokat. Egyes daganatformákban a szteroidok profiljában eltérés mutatható ki, amely a diagnózisban felhasználható. A *KCNJ5*-mutáns adenomák gyakorisá-

guk, általában nagy méretük és emelkedett 18-oxo- és 18-hidroxi-kortizol-szintjeik miatt feltehetőleg alkalmasság arra, hogy vérmintából történő szteroidprofil-vizsgálattal állíthassák fel a diagnózist az invazív mellékvesevénakatérezés helyett [32]. A szteroidprofilra épített diagnózis fő célja a bilaterális adrenalis hyperplasia és az aldosterontermelő adenoma pontos és megbízható elkülönítése lenne, ehhez a hormonprofilokat mesterséges intelligenciával elemzik, több kutatás is folyamatban van ezzel a módszerrel [33]. A *KCNJ5*-mutáns adenomák esetében azt is felfedezték, hogy egyes makrolid antibiotikumok, mint a klaritromicin, szelektíven blokkolják az *L168R* és *G151R* mutáns variánsokat, de a vad típusú gént nem. Így a jövőben lehet, hogy ezen adenomákat lehetséges lesz kezelni antibiotikus hatás nélküli makrolid derivátumokkal [34].

Egy másik molekulacsoport, melynek a diagnosztikában nagy potenciálja van, a mikro-RNS-ek (miRNS-ek). A miRNS-ek a nem kódoló RNS-ek csoportjába tartoznak, és a transláció epigenetikai kontrolljának részei. A messenger (hírvivő) RNS-ek (mRNS-ek) 3' nem translálódó régiójához (3'UTR) tudnak hibridizálódni szekvensspecifikusan, ezzel pedig vagy az mRNS degradációját váltják ki, vagy a transláció folyamatát gátolják, így befolyásolva a fehérjeszintézis mértékét [35]. A legtöbb szövetnek egyedi miRNS-profilja van, és ugyanez igaz a tumorokra is. Ráadásul több miRNS-nek szerepe lehet a tumorok kialakulásában is [36, 37]. miRNS-ek a szöveteken kívül is megtalálhatók, a sejtekből kikerülve keringhetnek a különböző testnedvekben, ideértve a vérplazmát, szabadon vagy extracelluláris vesikulákba zárva. Viszonylagos stabilitásuk és vérplazmában való jelenlétük miatt ideálisak lehetnek folyadékbiopsziás vizsgálatokra [38]. Korábban vizsgáltuk primer hyperaldosteronismus miRNS-expressziós mintázatát vérplazmában, és eltéréseket találtunk az aldosterontermelő adenoma és a bilaterális adrenalis hyperplasia perifériás vérmintái között, bár ezek klinikai alkalmazásra még nem tűntek alkalmasnak [39]. Remélhetőleg a jövőben hasonló módszerekkel lehet majd diagnosztizálni egy vérvételből a primer hyperaldosteronismus kórformáit is, ezzel is csökkentve a betegek terhelését, gyorsítva a diagnózis felállításának sebességét, és közelebb kerülve a személyre szabott medicina céljához.

## Következtetés

A primer hyperaldosteronismus a szekunder hipertonia egyik leggyakoribb oka, amely nemcsak kezelhető, hanem egyes esetekben gyógyítható okát jelenti a magasvérnyomás-betegségnek. Az utóbbi években számos új információ látott napvilágot mind a ritka öröklődő, mind a sporadikus formák patogenezisééről. Az átfedő patomechanizmusok a primer hyperaldosteronismus hátterében álló közös kórfolyamatokra utalhatnak. E megfigyelések mind a primer hyperaldosteronismus hatékonyabb diagnosztikája, mind terápiája tekintetében jelentősek lehet-

nek, ezzel remélhetőleg elősegítve a betegség minél gyorsabb és egyszerűbb felfedezését és szakszerű gyógyszeres vagy műtéti kezelését, ezáltal csökkentve a magas vérnyomás okozta szociális és gazdasági terheket.

**Anyagi támogatás:** A tanulmány megírását az NKFIH K134215 pályázat, valamint a TKP2021-EGA-24 az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott TKP2021-EGA pályázati program keretében támogatta.

**Szerzői munkamegosztás:** Az összefoglaló cikk megírásában mindkét szerző részt vett, és a kézirat végleges változatát mindketten elolvasták.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* Part I: definition and etiology. 2000; 101: 329–335.
- [2] Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16: 104–107.
- [3] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1589–1593.
- [4] Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* 2010; 28: 1892–1899.
- [5] Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1606–1614.
- [6] Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 876–892.
- [7] Mulatero P, Tizziani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension* 2011; 58: 797–803.
- [8] Scholl UI. Genetics of primary aldosteronism. *Hypertension* 2022; 79: 887–897.
- [9] Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966; 95: 1109–1119.
- [10] Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262–265.
- [11] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 1889–1916.
- [12] Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991; 18: 283–286.
- [13] Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. *CLCN2* chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet.* 2018; 50: 349–354.
- [14] Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3117–3123.
- [15] Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768–772.
- [16] Monticone S, Tetti M, Burello J, et al. Familial hyperaldosteronism type III. *J Hum Hypertens.* 2017; 31: 776–781.
- [17] Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel *CACNA1H* causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* 2015; 4: e06315.
- [18] Reimer EN, Walenda G, Seidel E, et al. *CACNA1H*<sup>M1549V</sup> mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 cells and is inhibited by mibefradil. *Endocrinology* 2016; 157: 3016–3022.
- [19] Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline *CACNA1D* calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013; 45: 1050–1054.
- [20] Nanba K, Omata K, Else T, et al. Targeted molecular characterization of aldosterone-producing adenomas in white Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 3869–3876.
- [21] Nanba K, Omata K, Gomez-Sanchez E, et al. Genetic characteristics of aldosterone-producing adenomas in blacks. *Hypertension* 2019; 73: 885–892.
- [22] Nanba K, Yamazaki Y, Bick N, et al. Prevalence of somatic mutations in aldosterone-producing adenomas in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: e4066–e4073.
- [23] Schlingmann KP, Bandulik S, Mammen C, et al. Germline *de novo* mutations in *ATP1A1* cause renal hypomagnesemia, refractory seizures, and intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2018; 103: 808–816.
- [24] Lassuthova P, Rebelo AP, Ravenscroft G, et al. Mutations in *ATP1A1* cause dominant Charcot-Marie-Tooth type 2. *Am J Hum Genet.* 2018; 102: 505–514.
- [25] Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in *ATP1A1* and *ATP2B3* lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet.* 2013; 45: 440–444.
- [26] Berthoin A, Drelon C, Ragazzon B, et al. WNT/ $\beta$ -catenin signaling is activated in aldosterone-producing adenomas and controls aldosterone production. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 889–905.
- [27] Tissier F, Cavard C, Groussin L, et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2005; 65: 7622–7627.
- [28] Omata K, Satoh F, Morimoto R, et al. Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension* 2018; 72: 874–880.
- [29] Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2296–2305.
- [30] Nanba K, Vaidya A, Williams GH, et al. Age-related autonomous aldosteronism. *Circulation* 2017; 136: 347–355.
- [31] Nishimoto K, Seki T, Kurihara I, et al. Case report. Nodule development from subcapsular aldosterone-producing cell clusters causes hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 6–9.
- [32] Williams TA, Peitzsch M, Deitz AS, et al. Genotype-specific steroid profiles associated with aldosterone-producing adenomas. *Hypertension* 2016; 67: 139–145.
- [33] Eisenhofer G, Durán C, Cannistraci CV, et al. Use of steroid profiling combined with machine learning for identification and subtype classification in primary aldosteronism. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2016209.

- [34] Scholl UI, Abriola L, Zhang C, et al. Macrolides selectively inhibit mutant *KCNJ5* potassium channels that cause aldosterone-producing adenoma. *J Clin Invest.* 2017; 127: 2739–2750.
- [35] Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem.* 2010; 79: 351–379.
- [36] Barbarotto E, Schmittgen TD, Calin GA. MicroRNAs and cancer: profile, profile, profile. *Int J Cancer* 2008; 122: 969–977.
- [37] Wijnhoven BP, Michael MZ, Watson DI. MicroRNAs and cancer. *Br J Surg.* 2007; 94: 23–30.
- [38] Szilágyi M, Pös O, Márton É, et al. Circulating cell-free nucleic acids: main characteristics and clinical application. *Int J Mol Sci.* 2020; 21, 6827.
- [39] Decmann A, Nyíró G, Darvasi O, et al. Circulating miRNA expression profiling in primary aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 739.

(Igaz Péter dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083  
e-mail: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu)

## Pályázati felhívás

**Dr. Fehér János** professzornak, a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája volt igazgatójának, az Orvosi Hetilap volt főszerkesztőjének emlékére 2011-ben alapítvány létesült.

A **Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány** fő célja a belgyógyászat, különösen a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozású témaköreinek kutatása, fejlesztése, támogatása, illetve ösztönzése oly módon, hogy az alapítvány kamatából fiatal egyetemi oktatók, PhD-hallgatók és orvostanhallgatók részesüljenek.

**A pályázatok benyújtásának határideje: 2023. április 15.**

A dolgozatot „**Dr. Fehér János pályázat**” megjelöléssel kell benyújtani, és a pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát is.

A dolgozatot és az önéletrajzot e-mail-ben a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány Kuratóriuma elnökének (Dr. Hagymási Krisztina – e-mail cím: [hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu](mailto:hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)) vagy titkárának (Dr. Lengyel Gabriella – e-mail cím: [lengyel.gabriella@med.semmelweis-univ.hu](mailto:lengyel.gabriella@med.semmelweis-univ.hu)) lehet elküldeni.

A díj odaítéléséről a kuratórium dönt. A díj átadására az Orvosi Hetilap Markuszovszky-ünnepségén kerül sor, ahol a nyertes pályázó 5 perces előadásban foglalhatja össze az eredményeit.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)