

Patogeneze

V patogenezi LS hraje rozhodující úlohu funkce kanálu lokalizovaného v ledvinách. Nachází se na luminální straně hlavních tubulárních buněk v distálních částech nefronu a jeho funkcí je resorpce natria z moči. Exprese kanálu je regulována aldosteronem jakožto finálním efektem osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Fyziologická aktivace RAAS vede k udržení volumu a krevního tlaku. Aldosteron se váže na mineralokortikoidní jaderný receptor, což spouští kaskádu dějů vedoucí k inhibici ubikvitinázy NEDD4, která by za normálních okolností snižovala počet aktivních kanálů procesem ubikvitinace a následně internalizace. Tímto mechanismem aldosteron přispívá k vyššímu počtu aktivních kanálů na membráně vedoucí ke zvýšené resorpci natria (5, 6).

Naopak v případě, kdy není volumová expanze žádoucí, hladina aldosteronu klesá – nedochází k inhibici NEDD4 skrze aldosteron – kanál je ve zvýšené míře degradován a resorpce natria klesá.

Tato rovnováha fungující na základě zpětnovazebných mechanismů je typicky narušena u primárního aldosteronismu, kdy dochází k neregulované nadprodukci aldosteronu.

U LS však dochází k nadměrné aktivitě kanálu i bez přítomnosti vysokých hladin aldosteronu. Jak je to možné?

Mutovaný ENaC postrádá kritické sekvence aminokyselin podjednotek beta nebo gamma, na které by se ubikvitináza NEDD4 navázala. ENaC nemůže být označen k degradaci a je tak narušena jeho zpětnovazebná regulace. Výsledkem je vysoké množství aktivních kanálů na membráně i přes nízké hladiny aldosteronu. Dochází ke zvýšené resorpci sodíku z moči se všemi z toho plynoucími konsekvencemi podobně

jako u hyperaldosteronismu. Proto je někdy LS nazýván pseudohyperaldosteronismem. Klinický obraz imituje primární hyperaldosteronismus, na rozdíl od něj jsou však u LS hladiny aldosteronu v krvi nízké (7).

Základní charakteristika LS je následující:

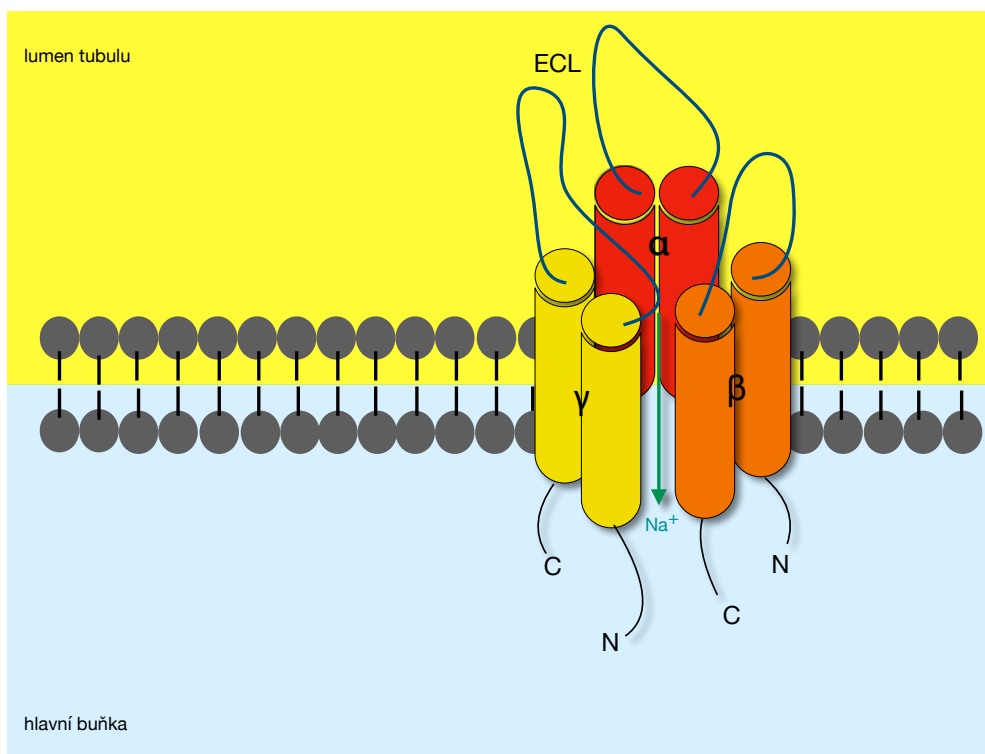
- zvýšenou resorpcí natria dochází k volumové expanzi a hypertenzi,
- zpětnovazebně dochází k supresi produkce reninu a aldosteronu,
- zvýšené vstřebávání natria favorizuje exkreci kalia a následně i protonů. Rozvíjí se hypokalemie a metabolická alkalóza.

Klinický obraz

Typický pacient s Liddleovým syndromem je hypertonik s anamnézou vysokého krevního tlaku již od dětství či časné dospělosti. Hypertenze je u něj obtížně kontrolovaná navzdory kombinované antihypertenzní léčbě. V krvi bychom u něj našli různě vyjádřenou hypokalemii, snížený aldosteron a renin. Poměr aldosteron/renin (ARR) nebude na rozdíl od primárního aldosteronismu zvýšený. Při vyšetření ABR bychom zjistili metabolickou alkalózu. Vzhledem k tomu, že Liddleův syndrom je dědičné onemocnění, patrně by nám pacient při odebrání anamnézy prozradil, že jeden z rodičů má také dlouhá léta diagnostikovanou hypertenzi anebo hůře – již podlehl některé z komplikací dlouhodobě zvýšeného krevního tlaku, například iktu.

Jak tomu však bývá, pacienti stonají podle učebnice málokdy. A tak nacházíme různou variabilitu výskytu klinických a laboratorních abnormit u konkrétního jedince, tvořící různé závažné výsledné fenotypy nemoci: od mírného zvýšení TK u dospělého jedince po těžkou rezistentní hypertenzi s život ohrožující hypokalemií u dítěte.

Obr. 1. Epiteliální sodíkový kanál



Kanál je tvořen třemi podjednotkami (alfa, beta, gamma). Každá podjednotka je dále tvořena extracelulární smyčkou (ECL), dvěma transmembránovými jednotkami a C- a N- koncem.

Sodíkové ionty jsou kanálem resorbovány z moči do hlavní buňky tubulu.