

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je nejčastější manifestací Liddleova syndromu a je přítomna u více než 90 % postižených jedinců (7). Manifestuje se většinou již v mladém věku. Je zajímavým faktem, že někteří pacienti s genotypem Liddleova syndromu vlastně nemají vyjádřený fenotyp, jehož hlavním projevem je vysoký krevní tlak. Bývají to osoby mladší, u kterých zřejmě převyšují regulační mechanismy proti rozvoji hypertenze. S přibývajícím věkem začínou převažovat prohypertenzní vlivy jako stárnutí tepen, progresse aterosklerózy aj., které jsou zodpovědné za rozvoj esenciální hypertenze. Na druhou stranu jsou známy případy těžké hypertenze u dětí v předškolním věku (8).

Pacienti s rozvinutou hypertenzí se dále významně liší v její tíži. Od lehké hypertenze s TK málo přes 140/90 mm Hg po těžké hyperteniky s TK přes 200/120 mm Hg a časnými orgánovými komplikacemi.

Nebyl prokázán vliv konkrétní mutace na výsledný fenotyp a rovněž platí, že existuje významná variabilita příznaků v rámci jedné rodiny nesoucí stejnou mutaci (9).

Hypokalemie a metabolická alkalóza (MAL)

Hypokalemie definovaná jako $K < 3,5$ mmol/l je popisována jako 2. nejčastější projev LS (7). Její výskyt je však znatelně vyšší v čínské populaci, u které je popisována většina literárních případů Liddleova syndromu. V evropské a americké populaci zdaleka tak častá není. Prevalence kolísá kolem 50–75 % případů (10). Hypokalemie se rozvíjí na podkladě zvýšené exkrece draselných iontů do moči. K té dochází kvůli zvyšující se elektronegativitě lumen vlivem resorpce Na^+ . Draselné ionty tímto mechanismem udržují elektroneutralitu moči za cenu rozvoje hypokalemie. Vylučování kalia je zprostředkováno kanály ROMK a BK. Spolu s K^+ dochází i k exkreci H^+ resultující v metabolickou alkalózu (11).

Nízká hladina aldosteronu a reninu

Až doposud jsou atributy Liddleova syndromu a nejčastější formy sekundární hypertenze, primárního aldosteronismu, podobné. Co je odlišuje, je hladina aldosteronu. Zatímco vysoká hladina aldosteronu, respektive ARR, jsou diagnostickým kritériem pro primární hyperaldosteronismus, u Liddleova syndromu nacházíme naopak hladiny aldosteronu nízké (Tab. 1). Suprese aldosteronu a reninu jsou výrazem negativní zpětné vazby spouštěné volumovou expanzí. Na rozdíl od čínské populace je nízký aldosteron konstantním nálezem u euroamerické populace pacientů s LS (12), vyskytující se ve více než 90 % případů, a tudíž je znakem senzitivnějším než hypokalemie (10). Dolní hranice normálu pro sérový aldosteron byla v popsanych případech stanovena na 0,17 nmol/l měřená v poloze vleže (7).

Tab. 1. Podobnosti a rozdíly mezi Liddleovým syndromem a primárním hyperaldosteronismem

	Liddleův syndrom	Primární hyperaldosteronismus
kalemie	↓	↓
aldosteron	↓	↑
renin	↓→	↓
efekt spironolaktonu	ne	ano

Genetické pozadí

Na rozdíl od polygenní dědičnosti esenciální arteriální hypertenze, kdy se na rozvoji nemoci podílí mix polymorfismů genů malého účinku a environmentální vlivy, je situace u monogenních forem hypertenze jednodušší. U těchto nemocí známe tzv. geny velkého účinku, jejichž specifické mutace jsou prokazatelně spojeny s konkrétní nemocí. Liddleův syndrom je způsoben mutacemi genů kódujících epiteliální sodíkový kanál. Každá podjednotka kanálu (alfa, beta, gamma) je kódována odlišným genem (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1C).

Doposud bylo popsáno přes 30 různých mutací těchto podjednotek, které jsou spojeny s rozvojem nemoci. Většinou jde o nonsense mutace, které zařazením stop kodonu zkracují výsledný protein (podjednotku beta nebo gamma) a kanál tak přichází o své důležité regulační místo, kam se normálně váže NEDD4 (4, 13, 14). Nedávno byl popsán případ LS spojený s mutací alfa podjednotky, která se na samotné regulaci kanálu nepodílí. Tato mutace však způsobí změnu konformace kanálu, která několikanásobně zvyšuje jeho propustnost pro sodné ionty (15).

Terapie

Liddleův syndrom, respektive jeho projev, arteriální hypertenze, je léčitelný. Základem terapie jsou blokátory epiteliálního sodíkového kanálu amilorid a triamteren (16). Amilorid je v ČR používán v kombinaci s chlortalidonem jako přípravek Amicloton 2,5/25 mg. Tato kombinace pro léčbu Liddleova syndromu není optimální vzhledem k možnému prohloubení hypokalemie účinkem chlortalidonu. Amilorid je v ČR nicméně dostupný i samostatně – připravovaný magistraliter. Dle zkušeností z publikovaných případů k normalizaci TK většinou postačují nízké dávky amiloridu, tj. od 2,5 do 10 mg/den. Stejnou zkušenost máme i na našem pracovišti.

Na rozdíl od ostatních skupin antihypertenziv amilorid v případě LS cílí přímo na patofyziologický podklad arteriální hypertenze u tohoto onemocnění. Ostatní skupiny antihypertenziv jsou ze své podstaty málo účinné. Typicky je pacient s LS léčen kombinací antihypertenziv včetně spironolaktonu s minimálním účinkem, zatímco po podání nízké dávky amiloridu dojde promptně k úpravě TK. Současně s krevním tlakem dochází i k normalizaci kalemie a případné MAL. V lehčích případech LS však může být běžná antihypertenzní terapie dostačující i bez užití amiloridu (10).

Pro léčbu hypertenze v těhotenství existuje nízká úroveň důkazů. Bezpečné je použití metyldopy a blokátorů kalciových kanálů (17). Doporučení pro skupinu diuretik se týkají pouze hydrochlorothiazidu. Ten není kontraindikován, nicméně terapie jím by měla být zahájena již před těhotenstvím. Iniciale léčby až v těhotenství je riziková z hlediska možného navození hypovolemie (18).

Data ohledně bezpečnosti léčby amiloridem v těhotenství existují pouze na úrovni kazuistických sdělení, nicméně jeho užívání se zdá být bezpečné. Obecně vzato pokud není antihypertenzivum kontraindikováno, mělo by být zváženo, pokud představuje pro nemocnou matku patrný benefit (19).