

Rzadkie przyczyny nadciśnienia tętniczego

Rare Causes of Hypertension

Summary

There are some forms of hypertension which despite rare occurrence should be included in the diagnosis of hypertension. Some of them have potentially reversible causes. In some cases early and appropriate treatment allow to avoid dangerous complications.

Primary reninism is a potentially reversible cause of severe, secondary hypertension. In the patients with the juxtaglomerular cells tumours increased secretion of renin leads to increased aldosterone secretion. The surgical resection of the tumour is the treatment of choice. Hemangioendothelioma, a tumour secreting endothelin, which is a potent vasoconstrictor, is a very rare cause of hypertension. Gordon's syndrome is a rare hereditary disorder with hypertension, hyperkalemia, hyperchloremia and acidemia with normal glomerular filtration rate. Severe hyperkalemia is the most persistent feature of this syndrome.

Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA) is a hereditary, autosomal dominant disease with hypertension. The treatment with dexamethasone normalises blood pressure and metabolic disturbances.

Liddle's syndrome, known as pseudohyperaldosteronism is a rare hereditary, autosomal dominant tubulopathy. Hypertension is caused by an increase in fluid retention and hypervolemia. The treatment of choice is a sodium-depleted diet combined with amiloride or triamteren.

key words: hypertension secondary, reninism primary, Gordon's syndrome, hyperaldosteronism, Liddle's syndrome
Arterial Hypertension 1999, vol. 3, no 4, pages 251–256.

Istnieje kilka schorzeń, które mimo rzadkiego występowania powinny być uwzględniane w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. Zaslugują one na uwagę nie

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii,
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel./faks: (022) 815–440

tylko z racji odrębnych mechanizmów patogenetycznych, ale również ze względu na to, że w niektórych z nich przyczyna nadciśnienia jest potencjalnie usuwalna. Z kolei w innych wczesne zastosowanie odpowiedniego leczenia pozwala uniknąć groźnych powikłań.

Pierwotny reninizm

Jest rzadką postacią nadciśnienia tętniczego, stanowiącą potencjalnie usuwalną przyczynę ciężkiego, wtórnego nadciśnienia tętniczego, które prowadzi do zmian naczyniowych i powikłań narządowych. Zmiany te mogą cofać się bądź ulegać całkowitej regresji po usunięciu źródła nadmiaru reniny i obniżeniu ciśnienia tętniczego, nawet w przypadku nadciśnienia trwającego przez dłuższy czas. Guzy wydzielające reninę stwarzają rzadką możliwość badania układu renina-angiotensyna-aldosteron w nadciśnieniu tętniczym. Będąc źródłem dużej ilości komórek produkujących reninę, zostały wykorzystane do uzyskania proreniny, reniny, ich przeciwciał poliklonalnych i monoklonalnych, kultur komórkowych, jak również do badań genetycznych. Od pierwszego opisu pierwotnego reninizmu upłynęło 30 lat. Chory z guzem nerki wydzielającym reninę został opisany przez Robertsona i wsp. [1]. Od tego czasu opublikowano w piśmiennictwie około 50 przypadków tej choroby.

Guzy wywodzące się z aparatu przykłębuszkowego nerek występują zwykle u osób w młodszym wieku. Lindop, analizując piśmiennictwo, wykazał, że w 76% przypadków wiek chorych kształtował się poniżej 30 roku życia, a w 41% wahał się od 8 do 20 roku życia. Jedynie w sporadycznych przypadkach objawy chorobowe ujawniały się u pacjentów po 50 roku życia [2]. W obrazie klinicznym na pierwszym miejscu znajduje się nadciśnienie tętnicze, najczęściej o ciężkim przebiegu, niekiedy przybierające postać złośliwego nadciśnienia. Średnie ciśnienie tętnicze w jednym z zestawień wynosiło 206/131 mm Hg [2]. Nawet gdy u chorego nie stwierdza się cech fazy przyśpieszonej, często występują powikłania narzą-

dowe, a zwłaszcza przerost lewej komory serca. Zmiany naczyniowe najczęściej ustępują po usunięciu guza. Handa i wsp. stwierdzili podwyższony opór obwodowy oraz zmniejszoną pojemność minutową u chorego z pierwotnym reninizmem. Zmiany hemodynamiczne powróciły do normy po operacji [3]. Wymaga podkreślenia fakt, że w odróżnieniu od chorych ze złośliwym naciśnieniem, u chorych z pierwotnym reninizmem czynność nerek jest zwykle dość dobrze zachowana. Trzeba jednak dodać, że u niektórych chorych obserwuje się białkomocz. Do innych charakterystycznych objawów pierwotnego reninizmu należy osłabienie mięśniowe, wielomocz, zwłaszcza nocny, i wzmożone pragnienie. Obraz kliniczny omawianego zespołu zależy od wzmożonego wytwarzania reniny, prowadzącego do zwiększenia sekrecji aldosteronu. U większości chorych stwierdza się hipokaliemię, niekiedy bardzo wyraźną. W sporadycznych przypadkach obserwowano prawidłowe stężenie potasu we krwi. Aktywność reninowa osocza oraz stężenie aldosteronu we krwi są znacznie podwyższone. Podkreśla się, że u chorych z omawianym zespołem stężenie proreniny we krwi jest istotnie podwyższone. Wynika to z faktu, że guzy wydzielające się z aparatu przykłębuszkowego wydzielają więcej immunoreaktywnej, niedojrzałej proreniny. Może to świadczyć o zaburzonej mechanizmie wytwarzania i gromadzenia reniny w komórkach guza. W piśmiennictwie opisano przypadki pierwotnego reninizmu przebiegające z hiponatremią. Przypuszcza się, że przyczyną tego zjawiska może być nadmierna utrata sodu z moczem w wyniku presyjnej diurezy [4]. Z kolei zwiększone stężenie angiotensyny II, poprzez pobudzenie pragnienia, może prowadzić do retencji wody i nadmiernej sekrecji wazopresyny.

W budowie histologicznej guza można wyróżnić między innymi komórki z ziarnistościami wydzielniczymi, o strukturze zbliżonej do prawidłowych komórek wytwarzających reninę [5]. Obecność reniny i proreniny w ziarnistościach potwierdzają reakcje ze swoistymi przeciwciałami przeciw reninie i proreninie [6]. Także w komórkach guza niereagujących z przeciwciałami stwierdzono metodą hybrydyzacji *in situ* obecność mRNA dla reniny [7]. Wielkość mRNA dla reniny produkowanej przez guz jest taka sama jak dla reniny uzyskiwanej z aparatu przykłębuszkowego prawidłowej nerki [8]. Właściwości fizykochemiczne tych substancji są także analogiczne. W komórkach guza nie stwierdzono wytwarzania angiotensynogenu lub enzymu konwertującego angiotensynę, co wskazuje na możliwość nieprawidłowego działania lokalnego tkankowego układu renina-angiotensyna [9]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na obecność licznych mastocytów wśród komórek

guza, co może wskazywać na produkcję czynników chemotaktycznych i wzrostowych dla komórek tucznych [10]. Guzy wytwarzające reninę mają zazwyczaj małe rozmiary, są skąpo unaczynione i umiejscowione pod torebką nerki. W opisywanych przypadkach rozmiary guzów wahały się od 2 do 50 mm, najczęściej poniżej 20–30 mm. W diagnostyce pierwotnego reninizmu szczególne zastosowanie znalazły nieinwazyjne metody wizualizacyjne. Najbardziej przydatna jest tomografia komputerowa, która w większości przypadków umożliwia wykrycie guza nawet poniżej 10 mm średnicy. U większości chorych tą metodą wykryto największy odsetek guzów [4]. Arteriografia tętnic nerkowych jest niezbędna u każdego chorego z pierwotnym reninizmem. Wartość tego badania polega na wyłączeniu zwężenia tętnic nerkowych lub zawału nerki. Badanie powinno być wykonane w projekcjach skośnych prawej i lewej — ze względu na częste umiejscowienie guza na przedniej lub tylnej powierzchni nerki. Trzeba jednak pamiętać, że mimo tego mały guz może pozostać niezauważony.

W diagnostyce lokalizacyjnej pierwotnego reninizmu pomocne jest oznaczenie aktywności reninowej we krwi żyłnej nerkowej lub w próbkach krwi pobranych z żył segmentalnych nerki z obszaru, w którym podejrzewa się obecność guza. Corvol zwraca uwagę, że wzrost stężenia reniny po stronie guza może być nieznaczny [4]. Warto dodać, że lateralizacja aktywności reninowej we krwi żyłnej nerkowej bywa częściej obserwowana u chorych, u których guz miał małe wymiary.

Pierwotny reninizm wymaga różnicowania z pierwotnym hiperaldosteronizmem ze względu na podobieństwo objawów klinicznych. W ustaleniu właściwego rozpoznania może pomóc wysoka ARO u chorych z guzem wydzielającym reninę. Bardziej swoistą metodą jest oznaczenie stężenia reniny lub proreniny w surowicy. O rozpoznaniu decyduje obraz histopatologiczny guza, a szczególnie oznaczenie stężenia reniny i proreniny w tkance guza. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wtórny hiperaldosteronizm, który występuje u niektórych chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Prawidłowy obraz arteriograficzny tętnic nerkowych umożliwia wyłączenie tej przyczyny naciśnienia. Trzeba też pamiętać, że podobne zmiany humoralne mogą towarzyszyć złośliwemu naciśnieniu. Wnikliwa obserwacja kliniczna oraz badania wizualizacyjne pozwalają na ustalenie właściwego rozpoznania.

Leczeniem z wyboru pierwotnego reninizmu jest operacyjne usunięcie guza, które w większości przypadków powoduje normalizację ciśnienia tętniczego i ustąpienie innych objawów klinicznych [11].

Do innych nowotworów wytwarzających reninę należy między innymi guz Wilmsa (*nephroblastoma*)

oraz gruczolakorak nerki. Nadciśnienie tętnicze reninozależne można stwierdzić w 60% guzów Wilmisa [12–16]. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze jest umiarkowane [17, 18]. Jednak nadciśnienie może być na tyle ciężkie, aby spowodować niewydolność serca u chorego dziecka [16, 17]. U niektórych chorych stwierdzono hipokaliemię [9], hiponatremię [14], poliurię i polidypsję [12]. Usunięcie guza powoduje ustąpienie objawów klinicznych i zaburzeń biochemicznych [14].

Gruczolakorak nerki także może wytwarzać reninę. Lindop i wsp. metodami immunochemicznymi wykazali wśród komórek raka obecność komórek wydzielających reninę [19]. Niekiedy złośliwy guz nerki produkuje tylko proreninę, której stężenie powraca do normy po usunięciu guza. Należy pamiętać, że sama obecność dużego guza jamy brzusznej i jego ucisk na tętnice nerkowe może spowodować wzmożoną produkcję reniny przez komórki aparatu przykłębuszkowego nerek [19].

Guz typu *hemangioendothelioma*

Guz typu *hemangioendothelioma* wydziela endotelinę, substancję o dużych właściwościach presyjnych. W 1991 roku autorzy japońscy opisali 2 przypadki tych guzów. U chorych stwierdzano ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz wyraźnie podwyższone stężenie endoteliny we krwi. Operacyjne usunięcie guza spowodowało normalizację ciśnienia krwi oraz obniżenie stężenia endoteliny we krwi. Wznowa guza przebiegała z ponownym wzrostem ciśnienia krwi i stężenia endoteliny [20]. Opisane przypadki stanowią kliniczny model nadciśnienia tętniczego zależnego od nadmiernego wydzielania endoteliny. Ze względu na ważną rolę endoteliny w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym zasługuje on na szczególną uwagę.

Zespół Gordona

Ten rzadki zespół, przebiegający z nadciśnieniem tętniczym występującym najczęściej rodzinnie, opisany został w latach 70. [21]. Charakteryzuje się hiperkaliemią, hiperchloremią, i kwasicą, przy prawidłowym przesączaniu kłębuszkowym. W ostatnio opublikowanej pracy O'Shaughnessy i wsp. zwiążali zespół Gordona z *locus* na chromosomie 17., około 15 centymorganów (cM) od *locus* genu dla enzymu konwertującego angiotensynę [22]. Choroba najczęściej występuje u osób poniżej 55 roku życia. W zestawieniu obejmującym 69 chorych, u 32 stwierdzono nadciśnienie tętnicze, często ciężkie,

głównie u osób powyżej 20 roku życia. [23]. Znaczna hiperkaliemia (najczęściej > 7,0 mmol/l), zwykle dobrze tolerowana, jest najbardziej stałą cechą zespołu. Przypuszcza się, że w ciężkich postaciach prawdopodobnie może być odpowiedzialna za osłabienie mięśniowe, niski wzrost i upośledzenie umysłowe chorych. Mechanizmy patogenetyczne leżące u podłoża omawianego zespołu nie zostały w pełni poznane. Najprawdopodobniej wrodzony defekt cewkowy jest przyczyną nadmiernego wchłaniania zwrotnego sodu i chloru, co powoduje stymulację wydzielania wazopresyny, wzrost wolemii i nadciśnienie tętnicze. Aktywność reninowa osocza jest najczęściej znacznie obniżona, co sprawia podwyższenie stosunku aldosteron/renina [24]. Stężenie aldosteronu we krwi jest bardzo zróżnicowane [24, 25]. Większość autorów stwierdziła, że jest niskie, a obserwowane niekiedy stężenia prawidłowe lub podwyższone mogą wynikać ze stymulacji wydzielania aldosteronu przez hiperkaliemię. Po uzyskaniu normokaliemii stężenie aldosteronu znacznie się obniża [21, 26–28]. Prawdopodobnie na skutek silnego zahamowania układu renina-angiotensyna, aldosteron nie wywołuje działania hipokaliemicznego i dochodzi do gromadzenia potasu w ustroju. Postuluje się również, że może być upośledzona wrażliwość nerek na działanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP — *atrial natriuretic peptide*) [29]. Stężenie ANP we krwi jest prawidłowe lub nieznacznie podwyższone mimo hiperwolemii [30] i nie wzrasta po stymulacji wlewami płynów lub po podaniu angiotensyny [31, 32]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na obniżone stężenia naczyniorozszerzających prostaglandyn I₂ oraz E₂ u niektórych chorych z opisywanym zespołem [33, 34]. Inną przyczyną może być uogólniony defekt błonowy, prowadzący do upośledzenia transportu potasu do wnętrza komórki. U większości chorych z zespołem Gordona hiperkaliemia zmniejsza się po zastosowaniu mineralokortykoidów lub ograniczeniu sodu w diecie. U tych chorych defekt prawdopodobnie dotyczy cewek bliższych nerek. U niektórych chorych bodźce te nie mają wpływu na hiperkaliemię, co może wskazywać na uszkodzenie cewek nerkowych dalszych w miejscu działania aldosteronu.

Leczenie chorych z zespołem Gordona ma na celu przede wszystkim obniżenie stężenia potasu we krwi. Normokaliemia powoduje normalizację pH i stężenia chloru we krwi. Leczenie polega na podawaniu diuretyków tiazydowych lub pętlowych. Chorzy najczęściej bardzo dobrze reagują na te leki i nawet niewielkie dawki wystarczają do normalizacji ciśnienia tętniczego i ustąpienia zaburzeń metabolicznych. Leczenie wymaga stałej kontroli, ponieważ nawet zwykle stosowane dawki diuretyków mogą doprowadzić do hipokaliemii i zaskowicy hipochloremicznej. U większości chorych ograniczenie sodu w diecie może być skutecznym, ale czę-

sto trudnym do realizacji postępowaniem. Obecnie zalecane jest jednoczesne stosowanie diety niskosodowej i niewielkich dawek tiazydów. Długotrwałe leczenie dzieci z zespołem Gordona często powoduje ustąpienie osłabienia mięśniowego oraz przyspieszenie wzrostu u tych pacjentów, u których skorygowano hiperkaliemię i kwasicę hiperchloremiczną [21, 35–37]. Użykuje się normokaliemię oraz prawidłowe stężenia aldosteronu. Obecnie nie zaleca się stosowania wymiennicy jonowych, szczególnie zawierających sód. Bardzo interesującą grupą leków mogą okazać się inhibitory atriopeptydazy, podwyższające stężenie ANP. Ponieważ powodują większą utratę sodu niż potasu, powinny szczególnie skutecznie odwracać zaburzenia elektrolitowe u chorych z zespołem Gordona [23].

Pierwotny hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami

Pierwotny hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami (GRA — *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) [38] jest postacią nadciśnienia występującą rodzinnie i dziedziczną autosomalnie dominująco. Badania Liftona i wsp. wykazały, że u tych chorych dochodzi do mutacji genu CYP11B1 i CYP11B2, w wyniku czego powstaje zależny od hormonu adrenokortykotropowego (ACTH — *adrenocorticotropic hormone*) chimeryczny gen, odpowiedzialny za syntezę w warstwie pasmowatej kory nadnerczy nadmiernych ilości aldosteronu i 2 pochodnych kortyzolu hydroksylowanych w pozycji 18: 18-oksykortyzolu oraz 18-hydroksykortyzolu [39]. Ze względu na fakt, że ekspresja tego genu ujawnia się wyłącznie w warstwie pasmowatej kory nadnerczy i podlega wpływowi ACTH, podawanie deksametazonu powoduje obniżenie stężenia aldosteronu we krwi, normalizację ciśnienia krwi i zaburzeń metabolicznych. Należy dodać, że nadciśnienie tętnicze może być łagodne bądź umiarkowane, niekiedy może osiągać wysokie wartości, a nawet przybrać postać złośliwego nadciśnienia tętniczego. Przeprowadzenie diagnostyki zespołu GRA jest szczególnie uzasadnione u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem bez wykrytego gruczolaka nadnerczy, u dzieci i młodych dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie z zahamowaną reninową aktywnością osocza, oraz u osób z rodzin genetycznie obciążonych występowaniem tego zespołu [40].

Zespół Liddle'a

Zespół Liddle'a, określane mianem pseudohiperaldosteronizmu, jest rzadko występującą rodzinnie tubulopatią dziedziczną w sposób autosomalnie dominującą.

Przyczyną zaburzeń jest mutacja podjednostki β i γ kanału sodowego [41, 42]. Geny dla tych podjednostek znajdują się blisko siebie na krótszym ramieniu chromosomu 16. [43, 44]. Mutacje powodują delecje, których wynikiem są podjednostki tworzące nadmierne aktywne kanały sodowe [45]. Wzmocniona resorpcja sodu w cewce nerkowej dalszej oraz utrata jonów potasowych i wodorowych prowadzą do rozwoju hipokaliemii i zasadowicy metabolicznej. Zwiększenie retencji wody i wzrost wolemii jest przyczyną nadciśnienia tętniczego. U chorych z zespołem Liddle'a stwierdza się niską aktywność reninową osocza i obniżone stężenie aldosteronu we krwi. Leczeniem z wyboru jest stosowanie diety niskosodowej oraz amiloridu lub triamterenu, co prowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego i ustąpienia zaburzeń metabolicznych.

Na zakończenie można wyrazić przypuszczenie, że w miarę postępu badań, przede wszystkim w dziedzinie biologii molekularnej, powiększy się nasza wiedza o mechanizmach patogenetycznych niektórych postaci nadciśnienia tętniczego występujących rzadko.

Streszczenie

Istnieje kilka postaci nadciśnienia tętniczego, które mimo rzadkiego występowania powinny być uwzględniane w diagnostyce nadciśnienia. W niektórych przypadkach przyczyna nadciśnienia jest potencjalnie usuwalna, w innych — wczesne zastosowanie odpowiedniego leczenia pozwala uniknąć groźnych powikłań. Pierwotny reninizm jest potencjalnie usuwalną przyczyną ciężkiego, wtórnego nadciśnienia tętniczego. U chorych z guzami wywodzącymi się z aparatu przykłębuszkowego nerek wzmoczone wytwarzanie reniny prowadzi do zwiększenia sekrecji aldosteronu. Leczeniem z wyboru pierwotnego reninizmu jest operacyjne usunięcie guza, które w większości przypadków powoduje normalizację ciśnienia tętniczego i ustąpienie innych objawów klinicznych. Bardzo rzadką przyczyną nadciśnienia tętniczego jest guz typu *hemangioendothelioma* wydzielający endotelinę, substancję o wybitnych właściwościach presyjnych. Również rzadkim zespołem, przebiegającym z nadciśnieniem tętniczym występującym rodzinnie, jest zespół Gordona. Charakteryzuje się hiperkaliemią, hiperchloremią i kwasicą, przy prawidłowym przesączaniu kłębuszkowym. Pierwotny hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami (GRA) jest postacią nadciśnienia tętniczego występującą rodzinnie, dziedziczną autosomalnie dominująco. Podawanie deksametazonu powoduje normalizację ciśnienia krwi oraz zaburzeń metabolicznych.

Zespół Liddle'a, określane mianem pseudohiperaldosteronizmu, jest rzadko występującą rodzinnie tubulopatią, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Zwiększenie retencji wody i wzrost wolemii jest przyczyną nadciśnienia tętniczego.

Należy przypuszczać, że w miarę postępu badań, szczególnie w dziedzinie biologii molekularnej, powiększy się nasza wiedza o mechanizmach patogenetycznych niektórych postaci nadciśnienia tętniczego występujących rzadko.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze wtórne, reninizm pierwotny, zespół Gordona, hiperaldosteronizm, zespół Liddle'a

Nadciśnienie Tętnicze 1999, tom 3, nr 4, strony 251–256.

Piśmiennictwo

- Robertson P.W., Klidjian A., Harding L.K., Walters G., Lee M.R., Robb-Smith A.H.T.: Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. *Am. J. Med.* 1967, 43, 963–976.
- Lindop G.B.M., Leckie B.J., Mimran A.: Renin secreting tumors. W: Robertson J.I.S., Nicholls M.G. red. *The renin-angiotensin-aldosterone system.* Gower Medical Publishing, London 1993, 54.1–54.12
- Handa N., Fukunaga R., Yoneda S. i wsp.: State of systemic hemodynamics in a case of juxtaglomerular cell tumor. *Clin. Exp. Hyper.* 1986, A8, 1–19.
- Corvol P., Pinet F., Galen F.X., i wsp.: Seven lessons from renin-secreting tumors. *Kidney Int.* 1988, 35 (supl. 25), S38–S44.
- Barajas L., Bennett C.M., Connor G., Lindstrom R.R.: Structure of a juxtaglomerular cell tumor: the presence of a neural component: a light and electron microscopic study. *Lab. Invest.* 1977, 37, 357–368.
- Camilleri J.P., Hinglais N., Bruneval P. i wsp.: Renin storage and cell differentiation in juxtaglomerular cell tumors: study of three cases. *Hum. Pathol.* 1984, 15, 1069–1079.
- Bruneval P.K., Fournier J.G., Soubrier F. i wsp.: Detection and localization of renin messenger RNA in human pathological tissues using in situ hybridisation. *Am. J. Pathol.* 1988, 131, 320–330.
- Soubrier F., Panthier J.J., Houot A.M., Rougeon F., Corvol P.: Segmental homology between the promoter region of the human renin gene and the mouse Ren-1 and Ren-2 promoter region. *Gene* 1986, 41, 85–92.
- Baruch D., Corvol P., Alhenc-Gelas F. i wsp.: Diagnosis and treatment of renin secreting tumors: report of three cases. *Hypertension* 1984, 6, 760–766.
- Mimran A., Leckie B.J., Fourcade J.C., Balet P., Navratil H., Barjon P.: Blood pressure, renin-angiotensin system and urinary kallikrein in a case of juxtaglomerular cell tumor. *Am. J. Med.* 1978, 65, 527–536.
- Corvol P., Pinet F., Ploun P.F., Bruneval P., Gasc J.M., Menard J., Mimran A.: Primary reninism. W: Laragh JH, Brenner BM. red. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* Raven Press, New York 1995.
- Mitchell J.D., Baxter T.J., Blair-West J.R., McCredie D.A.: Renin levels in nephroblastoma (Wilms' tumour): report of a renin secreting tumour. *Arch. Dis. Chil.* 1970, 45, 376–384.
- Day R.P., Luetscher J.A.: Big renin, a possible prohormone in kidney and plasma of a patient with Wilms' tumour. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 38, 923–926.
- Sheth K.J., Tang T.T., Blaedel M.E., Good T.A.: Polydipsia, polyuria and hypertension associated with renin-secreting Wilms' tumour. *J. Pediatr.* 1978, 92, 921–924.
- Ganguly A., Gribble J., Tune B., Kempson R.L., Luetscher J.A.: Renin-secreting Wilms tumor with sever hypertension-report of a case and review of renin-secreting tumors. *Ann. Intern. Med.* 1973, 79, 835–837.
- Cobb M.L., Vaughan R.W.: Severe hypertension in a child with Wilms' tumor: a case report. *Anesth. Analg.* 1976, 55, 519–521.
- Lalli A.F., Ahstrom L., Ericsson N.O. i wsp.: Nephroblastoma: Urographic diagnosis and prognosis. *Radiology* 1966, 87, 495–500.
- Spergel G., Lustic B., Levy L.J., Ertel N.H.: Studies of hypertension and carbohydrate intolerance associated with Wilms tumor. *Ann. Intern. Med.* 1969, 70, 565.
- Lindop G.M., Millan D.W.M., Murray D., Gibson A.A.M., McIntyre G.D., Leckie B.J.: Immunocytochemistry of renin in renal tumors. *Clin. Exp. Hypertension* 1987, A9, 1305–1323.
- Yokokawa K., Tahara H., Kohno M. i wsp.: Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann. Intern. Med.* 1991, 114, 213–215.
- Gordon R.D., Geddes R.A., Pawsey C.G.K., O'Hallaron M.W.: Hypertension and severe hyperkalemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Aust. Ann. Med.* 1970, 4, 287–294.
- O'Shaughnessy K.M., Fu B., Johnson A., Gordon R.D.: Linkage of Gordon's syndrome to the long arm of chromosome 17 in a region recently linked to familial essential hypertension. *J. Human. Hypertens.* 1998, 12, 675–678.
- Gordon R., Klemm S.A., Tunny T.J., Stowasser M.: Gordon's syndrome: a sodium-volume-dependent form of hypertension with a genetic basis. W: Laragh J.H., Brenner B.M. red. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* Raven Press, New York 1995.
- Gordon R.D., Klemm S.A., Tunny T.J.: Renin in Gordon's syndrome. W: Robertson J.I.S., Nicholls M.G., red. *The renin-angiotensin system.* London, Gower 1993, 65.1–65.8.
- Gordon R.D., Klemm S.A., Tunny T.J. Gordon's syndrome and Liddle's syndrome. *Clin. Hypertens.* 1992, 15, 461–493.
- Farfel Z., Iaina A., Rosenthal T., Wake U., Shibolet S., Gafni J.: Familial hyperpotassemia and hypertension accompanied by normal plasma aldosterone levels: possible hereditary cell membrane defect. *Arch. Intern. Med.* 1978, 138, 1828–1832.
- Schambelan M., Sebastian A., Rector F.C.: Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism) role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int.* 1981, 19, 716–727.
- Brautbar N., Levi J., Rosler A. i wsp.: Familial hyperkalemia, hypertension and hyporeninemia with normal aldosterone levels. A tubular defect in potassium handling. *Arch. Intern. Med.* 1978, 138, 607–610.
- Semmekrot B., Monnens L., Thellen B.G.A., Rascher W., Gabreels F., Willems J.: The syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular function (Gordon's syndrome). A pathophysiological study. *Pediatr. Nephrol.* 1987, 1, 473–478.
- Tunny T.J., Gordon R.D.: Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism (before and after treatment) and in Bartter's and Gordon's syndromes. *Lancet* 1986, 1, 272–273.

31. Gordon R.D., Ravenscroft P.J., Klemm S.A., Tunny T.J., Hamlet S.M.: A new Australian kindred with the syndrome of hypertension and hyperkalaemia has dysregulation of atrial natriuretic factor. *J. Hypertens.* 1988, 6 (supl. 4), S323–S326.
32. Isenring P., Lebel M., Grose J.H.: Endocrine sodium and volume regulation in familial hyperkalemia with hypertension. *Hypertension* 1992, 19, 371–377.
33. Sanjad S.A., Kennan B.S., Hill L.L.: Renal hypoprostaglandism, hypertension and type IV renal tubular acidosis reversed by furosemide. *Ann. Intern. Med.* 1983, 99, 624–627.
34. Wayne V.S., Stockigt J.R., Jennings G.L.: Treatment of mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia with hypertension (type II pseudohypoaldosteronism). *Aust. N. Zel. J. Med.* 1986, 16, 221–223.
35. Sauder S.E., Kelch R.P., Grekin R.J., Kelsch R.C.: Suppression of plasma renin activity in a boy with chronic hyperkalemia. *Am. J. Dis. Child.* 1987, 141, 922–927.
36. Spitzer A., Eldelmann C.M., Goldberg L.D., Hennerman P.H.: Short stature, hyperkalemia and acidosis. A defect in renal transport of potassium. *Kidney Int.* 1973, 3, 251–257.
37. Sutherland D.J., Ruse J.L., Laidlaw J.C.: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can. Med. Assoc. J.* 1966, 95, 1109–1119.
38. Ganguly A.: Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 1828–1835.
39. Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. i wsp.: A chimaeric 11-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992, 355, 262–265.
40. New M.I., Dluhy R.G.: Nadciśnienie tętnicze wywołane zaburzeniami enzymatycznymi syntezy hormonów steroidowych. W: Januszewicz W, Sznajderman M., Januszewicz A. red. Nadciśnienie hormonalne. PWN 1997.
41. Tamura H., Schild L., Enomoto N., Matsui N., Marumo F., Rossier B.C.: Liddle disease caused by a missense mutation of B subunit of the epithelial sodium channel gene. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1780–1784.
42. Petrelli M., Stewart P.M.: Monogenic forms of mineralocorticoid hypertension: insights into the pathogenesis of essential hypertension? *J. Human. Hypertens.* 1998, 12, 7–12.
43. Shimkets R.A.: Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994, 79, 407–414.
44. Hansson J.H.: Hypertension caused by truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat. Genet.* 1995, 11, 76–82.
45. Snyder P.M.: Mechanism by which Liddle's syndrome mutations increase activity of a human epithelial sodium channel. *Cell* 1995, 83, 969–978.