

Deficiência de mineralocorticóides: estaremos perante um iceberg?

Sousa A, Rodrigues E, Medina JL

Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Ana Sousa · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital S. João · Alameda Hernâni Monteiro · 4200-415 Porto
E-mail: sousa.ana.margarida@gmail.com

RESUMO

As anomalias da síntese e/ou metabolismo mineralocorticóide afectam de forma importante a regulação do equilíbrio hídrico e electrolítico. O diagnóstico destas situações é estabelecido perante a presença de alterações típicas das concentrações extracelulares de potássio, sódio e hidrogénio. As perturbações podem ser adquiridas ou hereditárias, em que na maioria dos casos os mecanismos moleculares precisos têm sido identificados. Os síndromes de excesso de mineralocorticóides têm sido amplamente estudados e revistos na literatura. No lado oposto temos as situações de deficiência mineralocorticóide que, apesar de serem frequentes e responsáveis pela maioria dos casos de hipercalemia inexplicada (principalmente o hipoaldosteronismo hiporreninémico), permanecem muitas vezes esquecidas pela prática clínica.

A privação a nível tecidual da acção mineralocorticóide pode resultar do mau funcionamento do sistema renina-angiotensina, da incapacidade da supra-renal em sintetizar aldosterona ou da falência dos órgãos-alvo em reconhecer e responder às hormonas mineralocorticóides.

PALAVRAS-CHAVE

Deficiência de mineralocorticóides; Hipoaldosteronismo hiporreninémico; Aldosterona; Hipercalemia.

SUMMARY

Abnormalities of mineralocorticoid synthesis and/or metabolism profoundly affect the regulation of electrolyte and water balance and of blood pressure. Characteristic changes in extracellular potassium, sodium and hydrogen ion concentrations are usually diagnostic. Deficiency may be acquired or inherited, in most of which the precise molecular changes have been identified. The syndromes of mineralocorticoid excess have been extensively studied and published in literature. On the other side we have the syndromes of mineralocorticoid deficiency, which are very frequent but so many times forgotten in our daily practice.

Deprivation of the tissues of the influence of mineralocorticoids can arise from a failure of stimulatory control, from a failure of adrenal corticosteroid synthesis or from a failure of the target tissue to recognize and/or respond to the hormones.

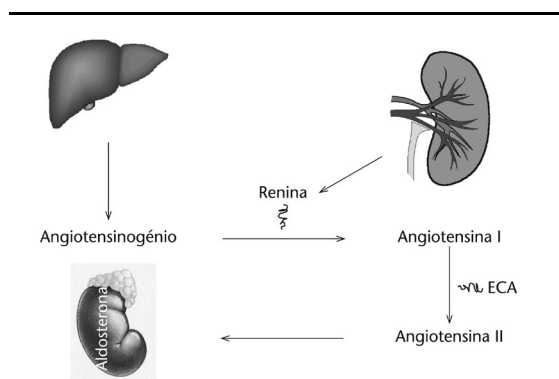
KEY-WORDS

Mineralocorticoid deficiency; Hyporeninaemic hypoaldosteronism; Aldosterone; Hyperkalemia.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAA) E A REGULAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE POTÁSSIO

O angiotensinogénio é o precursor de todos os peptídeos que fazem parte do sistema RAA e é sintetizado a nível hepático. Uma vez na circulação sanguínea é clivado pela renina, uma enzima segregada pelas células justaglomerulares do rim para o lúmen das arteríolas renais aferentes. A remoção de quatro aminoácidos da molécula de angiotensinogénio conduz à formação de angiotensina I. Por sua vez, esta é convertida em angiotensina II através da enzima conversora da angiotensina (ECA), uma enzima que se encontra na membrana das células endoteliais. A angiotensina II estimula a produção de aldosterona na zona glomerulosa do córtex supra-renal, cuja síntese também é potenciada pelo potássio, ACTH, catecolaminas (como a noradrenalina) e endotelinas¹ (Figura 1).

FIGURA 1 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona



ECA – enzima conversora da angiotensina

O receptor da aldosterona é um factor de transcrição da superfamília dos receptores intracelulares esteróides/retinóides/tiroideus que está presente no rim (tubos distais e ductos colectores), cólon distal, glândulas sudoríparas e salivares, coração e hipocampo. Um dos seus genes-alvo é o canal epitelial de sódio, sobre o qual exerce uma acção primordial^{2,3,4,5}.

A ligação da aldosterona ao seu receptor na célula renal estimula a reabsorção de sódio através da membrana. À medida que este é reabsorvido a electronegatividade do lúmen aumenta, o que por sua vez promove a secreção de

potássio através de um canal de potássio. Várias doenças ou fármacos podem interferir a diversos níveis com estes mecanismos, comprometendo a excreção renal de potássio e conduzindo a situações de hipercalemia. A afinidade deste receptor para a aldosterona é idêntica à do cortisol, pelo que a inactivação deste último a nível local assume uma importância extrema⁴.

ESTEROIDOGÉNESE

O córtex supra-renal produz três tipos principais de hormonas: glicocorticóides (cortisol, corticosterona), mineralocorticóides (aldosterona, desoxicorticosterona) e esteróides sexuais (maioritariamente androgénios), sendo que todas elas derivam da molécula precursora de colesterol. Os estrogénios são constituídos por 18 átomos de carbono, os androgénios têm 19 e os glicocorticóides e progestagénios são esteróides com 21 átomos de carbono^{6,9}.

A etapa inicial da esteroidogénese consiste no transporte do colesterol intracelular para a membrana mitocondrial interna de forma a ser convertido em pregnenolona por intermédio do citocromo P450_{scc}. A importância da *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) na mediação desta etapa tem sido demonstrada em diversos estudos. Esta enzima é induzida através de um aumento do AMPc intracelular secundário à ligação da ACTH ao seu receptor, fenómeno indispensável na esteroidogénese supra-renal. A pregnenolona é convertida no citoplasma em progesterona pela acção da 3-hidroxiesteróide desidrogenase tipo II, que por sua vez é hidroxilada em 17-hidroxiprogesterona (17-HOP). A enzima CYP17 também possui actividade 17,20-líase, importante na produção dos androgénios supra-renais, dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. A hidroxilação do carbono na posição 21 é levada a cabo pela 21-hidroxilase e ocorre quer na molécula de progesterona (zona glomerulosa), quer na de 17-HOP (zona fasciculada), com a formação de desoxicorticosterona (DOC) e 11-desoxicortisol, respectivamente. A etapa final na síntese de cortisol a partir do 11-desoxicortisol ocorre na mitocôndria e envolve a enzima CYP11B1, 11-hidroxilase. Na zona glomerulosa esta enzima pode converter a DOC em corticosterona, reacção que também pode ser mediada pela

resulta principalmente de um defeito de conversão da pró-renina em renina. Por outro lado, a expansão do volume plasmático que muitas vezes apresentam conduz à produção aumentada de peptídeo natriurético auricular que por sua vez inibe a libertação de renina e a secreção de aldosterona induzida pela hipercalemia. Vários outros mecanismos têm também sido implicados no mau funcionamento do sistema RAA nos doentes diabéticos: lesão do aparelho justaglomerular, insuficiência do sistema nervoso simpático e perturbação na produção das prostaglandinas renais. O hipoaldosteronismo hiporreninémico é mais comum em doentes com insuficiência renal (coexistem em 80% dos casos) devida a nefropatia diabética ou nefrite intersticial crónica (Tabela 2)^{2,6,8,11}.

TABELA 2 – Formas de nefrite intersticial crónica frequentemente associadas a hipoaldosteronismo hiporreninémico

· Lúpus eritematoso sistémico	
· Síndrome da imunodeficiência adquirida	
· Nefrolitíase	· Anemia de células falciformes
· Mieloma	· Nefrocalcinose
· Amiloidose	· Hiperuricemia
· AINEs	· Anomalias anatómicas

O hipoaldosteronismo hiporreninémico surge habitualmente na 5ª a 7ª década de vida e é mais frequente no sexo masculino. Clinicamente cursa com hipercalemia, acidose metabólica e critérios analíticos de insuficiência renal. Os doentes podem apresentar caimbras ou arritmias cardíacas associadas à hipercalemia, que é caracteristicamente desproporcionada para o grau de insuficiência renal. Os valores de pressão arterial habitualmente encontram-se normais ou aumentados, e não existe hipotensão postural, ao contrário do que acontece na insuficiência supra-renal. A esta forma de hipoaldosteronismo associam-se muitas vezes vários factores precipitantes, nomeadamente fármacos (suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio, AINEs, bloqueadores β) e deficiência de insulina. Laboratorialmente, o hipoaldosteronismo hiporreninémico cursa com níveis diminuídos de aldosterona e actividade plasmática de renina e normais de cortisol^{2,6,9}.

A maioria dos doentes com esta patologia não necessita de tratamento, apenas vigilân-

cia clínica e evicção de factores precipitantes (AINEs, bloqueadores β , diuréticos poupadores de potássio, IECAs, antagonistas dos canais de cálcio, heparina). A manutenção de um bom controlo glicémico é fundamental já que a hiperglicemia e a insulinopenia acentuam a hipercalemia, assim como uma restrição alimentar de potássio. Nos casos mais graves pode utilizar-se a fludrocortisona na dose de 0,2 a 1 mg/dia durante 2 semanas. Eventualmente poderá ser usada em simultâneo a furosemida, uma vez que estes doentes não possuem défice de sódio e, como tal, podem tornar-se hipertensos com a reposição mineralocorticóide. Nos doentes muito idosos, com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial (HTA) ou insuficiência renal crónica graves, pode ser mais prudente usar só o diurético, pelo risco de sobrecarga de volume¹². A utilização de alcaçuz seria à partida uma boa alternativa terapêutica porque, ao permitir a inibição da degradação renal de cortisol facilitaria a ligação deste último ao receptor mineralocorticóide. No entanto, levanta problemas semelhantes à utilização da fludrocortisona pelo risco de HTA e edema^{6,7,8}.

1.2. HIPOALDOSTERONISMO PÓS-SUPRARRENALECTOMIA

Nos doentes com aldosteronoma unilateral a supra-renal contralateral está habitualmente suprimida, pelo que após a remoção do adeno- ma poderá surgir uma situação transitória de deficiência de mineralocorticóides. A expansão crónica do volume plasmático condicionada pelo excesso pré-operatório de mineralocorticóides e o uso concomitante de espironolactona são os principais mecanismos envolvidos nesta forma de hipoaldosteronismo, pelo que a última deverá ser suspensa 2 a 3 dias previamente à cirurgia².

1.3. FÁRMACOS

São vários os fármacos que perturbam a secreção de renina (ciclosporina, AINEs, bloqueadores β). Os mais utilizados na prática clínica são os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), que bloqueiam a libertação de renina¹³ e os bloqueadores β , que inibem a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular².

2. SÍNTESE DE ALDOSTERONA

2.1. INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL PRIMÁRIA (DOENÇA DE ADDISON)

Apenas a forma primária da insuficiência supra-renal cursa com défice de mineralocorticóides. A doença de Addison é rara e pode ter diversas etiologias (Tabela 3). A etiologia mais frequente nos países desenvolvidos é a auto-imune e habitualmente cerca de 50% destes doentes têm outra doença auto-imune associada, sendo que a tiroideia é a mais comum. As manifestações clínicas mais frequentes são a fraqueza, fadiga, anorexia, emagrecimento, sintomas gastrintestinais, hiperpigmentação e a hipotensão⁶.

TABELA 3 – Etiologia da insuficiência supra-renal primária

<i>Auto-imune</i>
· Esporádica
· Síndrome poliglandular auto-imune tipo I
· Síndrome poliglandular auto-imune tipo II (S. Schmidt)
<i>Infeções</i>
· Tuberculose
· Infeções fúngicas
· Citomegalovírus
· HIV
<i>Metástases</i>
<i>Doenças infiltrativas</i>
– Amiloidose
– Hemocromatose
<i>Hemorragia supra-renal (S. Waterhouse-Friderichsen – após septicemia meningocócica)</i>
<i>Adrenoleucodistrofias</i>
<i>Hipoplasia supra-renal congénita</i>
· Mutações DAX-1, SF-1
<i>Deficiência glicocorticóide familiar</i>
· Mutações do receptor ACTH ou melanocortina 2 (MCR2)
<i>Suprarrenalectomia bilateral</i>

Adaptado de Paul M. Stewart: *The adrenal cortex. William's Textbook of Endocrinology*, 11ª edição, cap. 14, 2007.

Nestes casos a deficiência mineralocorticóide pode preceder em cerca de um ano o défice de glicocorticóide. A aldosterona e o cortisol encontram-se invariavelmente diminuídos, ao passo que a renina está aumentada. Os doentes apresentam de forma frequente acidose metabólica e hiponatremia^{2,6}. O diagnóstico definitivo estabelece-se habitualmente após o

teste de estimulação rápida com ACTH, com demonstração de níveis subnormais de cortisol (pico <19 µg/dl). O tratamento implica a reposição glicocorticóide e mineralocorticóide e a liberalização da ingestão de sal. A hidrocortisona é administrada na dose de 15 a 20 mg de manhã e 5 a 10 mg à tarde de forma a minorar os sintomas clínicos. A dose de corticóide deve ser ajustada em períodos de *stress*. A fludrocortisona na dose habitual de 0,1 mg (0,05-0,2) por dia pode ser ajustada em função da pressão arterial, pulso, edemas, ionograma (K⁺) e actividade plasmática da renina⁶.

2.2. HIPERPLASIA CONGÉNITA DA SUPRA-RENAL

As formas de hiperplasia congénita da supra-renal que mais frequentemente se associam a défice de mineralocorticóides são as deficiências de 21-hidroxilase, nas formas perdedoras de sal, e 3β-hidroxiesteróide desidrogenase, esta última uma entidade rara. Os síndromes de deficiência de 11β ou 17α-hidroxilase também cursam com hipoaldosteronismo, embora nestes casos exista um estado de excesso de mineralocorticóide devido à acumulação do metabolito desoxicorticosterona (DOC). Os indivíduos afectados apresentam hipotensão, hiponatremia e hipercalemia. Os níveis de aldosterona e cortisol encontram-se suprimidos enquanto que a renina e os androgénios da supra-renal estão aumentados, estes responsáveis pela clínica de virilização e ambiguidade genital que os doentes do sexo feminino habitualmente apresentam. O pseudohermafroditismo pode estar presente nos indivíduos do sexo masculino com deficiência de 3β-hidroxiesteróide desidrogenase uma vez que esta enzima também existe a nível das gónadas².

O diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase estabelece-se após a demonstração de valores elevados de 17-hidroxiprogesterona durante a prova de estimulação com ACTH. A deficiência de 3β-hidroxiesteróide desidrogenase cursa com níveis aumentados de pregnenolona 17α-HO-pregnenolona e DHEA⁶.

O tratamento é substitutivo e implica a administração de glicocorticóide e eventualmente de fludrocortisona (0,1-0,2 mg/dia) nos casos em que ocorra deficiência mineralocorticóide⁶.

2.3. DEFICIÊNCIA ISOLADA DE SÍNTESE DE ALDOSTERONA

2.3.1. Forma primária

O defeito primário da síntese de aldosterona é uma doença autossómica recessiva causada por mutações no gene CYP11B2 que condicionam deficiência da enzima sintetase da aldosterona, também designada por metiloxidase da corticosterona (CMO)¹⁴. A deficiência isolada da síntese de aldosterona ocorre ao nível da conversão da corticosterona em 18-OH-corticosterona (tipo 1) ou da mesma em aldosterona (tipo 2).

Na maioria dos casos manifesta-se entre a primeira semana e os três meses de vida sob a forma de crise de privação de mineralocorticóides durante o período neonatal (hipercalcemia, acidose metabólica, hiponatremia, vômitos, desidratação) e atraso do crescimento. A variante tipo 2 pode manifestar-se apenas durante a meia-idade. A gravidade das manifestações clínicas relaciona-se de forma inversa com a idade de diagnóstico e tende a tornar-se menos intensa à medida que a criança cresce^{6,8,9,15}.

Ambos os tipos são formas laboratoriais de hipoaldosteronismo hiperreninémico com valores normais de cortisol. No tipo 1 os níveis de 18-OH-corticosterona estão diminuídos, pelo que a sua razão com a aldosterona é inferior a 10. O tipo 2 caracteristicamente possui 18-OH-corticosterona elevada, de modo que a razão entre esta última e a aldosterona é superior a 100^{2,6}. O tratamento com fludrocortisona é necessário durante a infância, embora possa ser suspenso na maioria dos adultos, com excepção durante períodos óbvios de perda de sódio (vômitos, diarreia, período menstrual)^{2,15}.

2.3.2. Forma secundária

Também designada por “hipoaldosteronismo hiperreninémico”, é uma forma de deficiência de mineralocorticóide frequente em doentes críticos, com sépsis ou em choque cardiogénico. Estão descritas inúmeras etiologias na literatura: estimulação prolongada pela ACTH que nestas circunstâncias compromete a actividade da sintetase da aldosterona, hipóxia, fármacos, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e peptídeo natriurético auricular. Esta forma de hipoaldosteronismo não está associada a complicações clínicas major, pelo que só por si não justifica qualquer terapêutica. Será prudente

manter a vigilância e evitar os fármacos ou factores que exacerbem o hipoaldosteronismo².

2.4. FÁRMACOS

Entre os fármacos causadores de deficiência isolada de aldosterona salientam-se:

- *Heparina* – exerce um efeito tóxico directo sobre a zona glomerulosa da supra renal, embora o hipoaldosteronismo seja pouco comum. Isto é verdade para doses tão baixas como 20.000 U/dia durante 5 dias e para as heparinas de baixo peso molecular¹⁶. Esta acção tóxica tem sido atribuída ao clorobutanol, usado como estabilizador, e não à própria molécula de heparina.
- *IECAs* – actuam por interrupção do eixo renina-angiotensina-aldosterona e habitualmente causam apenas hipercalcemia ligeira¹⁷. O problema é que se associam frequentemente a graus variados de insuficiência renal e a diuréticos poupadores de potássio.
- *Ciclosporina* – são vários os mecanismos implicados no hipoaldosteronismo induzido pela ciclosporina: o mais importante é a inibição da síntese de aldosterona induzida pela angiotensina II, mas também a supressão do crescimento e da capacidade esteroidogénica das células do córtex supra-renal e a perturbação da transcrição após a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticóide¹⁸.
- *Antagonistas dos canais de cálcio* – actuam por inibição directa da produção e secreção de aldosterona².

3. RESPOSTA RENAL À ALDOSTERONA

3.1. PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO

As situações de pseudo-hipoaldosteronismo são formas raras de perda de sal que se manifestam durante o período neonatal e que constituem defeitos na resposta tubular renal aos mineralocorticóides. A suspeita clínica surge perante a ausência de resposta à terapêutica substitutiva com mineralocorticóide. As crianças apresentam-se desidratadas e com atraso de

crescimento; a nível laboratorial estão presentes hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, com níveis elevados de renina e aldosterona. A taxa de filtração glomerular é normal e a função supra-renal está preservada^{2,19}.

3.1.1. Tipo 1

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 subdivide-se na forma renal ou autossómica dominante e na forma generalizada ou autossómica recessiva, apesar de poderem existir formas esporádicas. A forma renal é de menor gravidade e deve-se a mutações inactivadoras heterozigóticas no gene do receptor mineralocorticoide. Ocorre melhoria espontânea do quadro clínico após os primeiros anos de vida, o que permite a suspensão da terapêutica. A forma generalizada persiste até à idade adulta e surge na sequência de mutações inactivadoras homozigóticas no canal epitelial de sódio^{20,21} (fenómeno oposto ao que ocorre no síndrome de Liddle, no qual estão presentes mutações activadoras do gene que codifica o mesmo canal de sódio)^{22,23}. É uma doença multiorgânica (atinge o rim, glândulas sudoríparas, glândulas salivares e mucosa do cólon), cursa com hipercalemia e acidose grave e manifesta-se através de infecções e *stress* respiratórios neonatais, colelitíase e polihidramnios. Ambas as formas são resistentes à substituição com mineralocorticóides. O tratamento passa pela suplementação com cloreto de sódio (na dose de 2 a 8 g/dia nas formas renais e até 45 g/dia nas generalizadas), utilização de resinas permutadoras de cations, diálise peritoneal nos casos de hipercalemia muito grave, indometacina ou hidroclorotiazida quando está associada hipercalemia^{2,24}.

3.1.2. Tipo 2

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 ou Síndrome de Gordon (também designado por “HTA familiar hipercalemica”) é de transmissão autossómica dominante e não constitui uma verdadeira forma de pseudo-hipoaldosteronismo. Surge na sequência de mutações da família WNK (cínases da serina-treonina) que condicionam resistência à acção da aldosterona apenas a nível do transporte tubular de potássio^{25,26}. Manifesta-se sob a forma de hipercalemia associada a retenção de sódio, HTA e supressão da renina, constituindo o fenótipo oposto do Síndrome de Gitelman (doença autossómica re-

cessiva causada por mutações inactivadoras do gene que codifica o canal de sódio/cloro sensível às tiazidas, que cursa com alcalose, hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalciúria)^{2,8,27}.

3.1.3. Tipo 3

Na maioria dos casos é uma forma adquirida e transitória de resistência mineralocorticoide de causa desconhecida, que surge em doentes com patologia renal subjacente (obstrutiva ou infecciosa) e perdas excessivas cutâneas ou intestinais de sódio. A redução da taxa de filtração glomerular é condição *sine qua none*².

3.2. FÁRMACOS

Os medicamentos que perturbam a resposta renal à aldosterona são competidores directos ou indirectos desta hormona a nível do túbulo renal. A espironolactona exerce uma competição directa a nível dos receptores de aldosterona, embora também possa interferir a nível da sua síntese. Os fármacos triamtereno, amiloride, trimetoprim e pentamidina promovem o encerramento dos canais de sódio de forma não dependente da aldosterona. A hipercalemia induzida pelo trimetoprim é dose-dependente e mais habitual em doentes idosos ou com SIDA^{2,8,28,29}.

BIBLIOGRAFIA

1. Weber K. Aldosterone and congestive heart failure. *NEJM* 2001; 345(23).
2. DeGroot L. *Endocrinology*; 5ª edição 2006; parte 11, capítulo 129, www.endocrinotext.com.
3. Pearce D, Bhargava A, Cole TJ. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. *Vitam Horm* 2003; 66: 29-76.
4. Palmer B. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.
5. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237(4812): 268-275.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. *William's Textbook of Endocrinology* 11ª edição 2007; capítulo 14: 445-503.
7. Rose B, Nieman L. Diagnosis of hyperkalemia and

- hypoaldosteronism (type 4 RTA). www.uptodate.com, 2007.
8. Rose B, Nieman L. Etiology and treatment of hypoaldosteronism (type 4 RTA). www.uptodate.com, 2007.
 9. Connell J, Fraser R, Davies E. Disorders of mineralocorticoid synthesis. *Best Pract Res Clinic Endoc and Metab* 2001; 15(1): 43-60.
 10. Brown JJ, Chinn RH, Fraser R, et al. Recurrent hyperkalemia due to selective aldosterone deficiency: correction by angiotensin infusion. *Br Med J* 1973; 1: 650-654.
 11. Kalin MF, Poretzky L, Seres DS, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with AIDS. *Am J Med* 1987; 82: 1035.
 12. Sebastian A, Schambelan M, Sutton JM. Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *Am J Nephrol* 1984; 4: 287.
 13. Zimran A, Kramer M, Plaskin M, et al. Incidence of hyperkalemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 107.
 14. Portrat-Doyen S, Tourniaire J, Richard O, et al. Isolated aldosterone synthase deficiency caused by simultaneous E198D and V386A mutations in the CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 4156-4161.
 15. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 81.
 16. Koren-Michowitz M, Avni B, Michowitz Y, et al. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 299.
 17. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, et al. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 1982; 73: 719.
 18. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, et al. Cyclosporine and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: A cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 2002; 143(5): 1932-1941.
 19. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: Pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2399.
 20. Sartorato P, Lapeyraque AL, Armanini D, et al. Different inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in 14 families affected by type I pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2508-2517.
 21. Nystrom AM, Bondeson ML, Skanke N, et al. A novel nonsense mutation of the mineralocorticoid receptor gene in a Swedish family with pseudohypoaldosteronism type I (PHA1). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 227-231.
 22. Thomas CP, Zhou J, Liu KZ, et al. Systemic pseudohypoaldosteronism from deletion of the promoter region of the human Beta epithelial Na(+) channel subunit. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27(3): 314-319.
 23. Saxena A, Hanukoglu I, Saxena D, et al. Novel mutations responsible for autosomal recessive multisystem pseudohypoaldosteronism and sequence variants in epithelial sodium channel alpha-, beta-, and gamma-subunit genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3344-3350.
 24. Stone RC, Vale P, Rosa FC. Effect of hydrochlorothiazide in pseudohypoaldosteronism with hypercalciuria and severe hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4): 501-503.
 25. Faure S, Delaloy C, Leprivey V, et al. WNK kinases, distal tubular ion handling and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2463-2467.
 26. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1107.
 27. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, et al. Increase chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1991; 324: 472.
 28. Perazella MA, Mahnensmith RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole: Hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol* 1996; 46: 187.
 29. Marinella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: An analysis of reported cases. *Gerontology* 1999; 45: 209.