

**Kertas Asli/Original Articles**

**HIPERTENSI SEKUNDER: GEN-GEN YANG MERANGSANG PEREMBESAN ALDOSTERON YANG BERLEBIHAN  
(SECONDARY HYPERTENSION: GENES THAT STIMULATE EXCESSIVE SECRETION OF ALDOSTERONE)**

SITI KHADIJAH SYED MOHAMMED NAZRI & ELENA AISHA AZIZAN

ABSTRAK

*Penyakit hipertensi adalah agak ketara dalam kalangan masyarakat Malaysia malahan dunia. Aldosteronisme primer (PA) adalah salah satu penyebab utama hipertensi sekunder yang mampu dirawat. PA berlaku disebabkan oleh perembesan hormon aldosteron yang berlebihan di dalam kelenjar adrenal. Hampir satu daripada lima kes hipertensi yang sukar dikawal disebabkan oleh PA. Oleh itu, terdapat sebilangan besar individu yang berpotensi untuk sembuh. Namun demikian, ini sukar dicapai kerana limitasi kaedah pendiagnosan penyakit PA. Cabaran kini adalah untuk mengetahui penggunaan kaedah pendiagnosan sedia ada yang terbaik untuk mengesan golongan yang berpotensi tinggi untuk sembuh daripada penyakit hipertensi ini yang mungkin berkaitan dengan genotip penyakit ini. Dalam beberapa dekad yang lalu, lima gen telah ditemui mempunyai mutasi somatik yang merangsang perembesan aldosteron dalam APA iaitu KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D dan CTNNB1. Mutasi somatik ini didapati mengaktifkan isyarat-isyarat intraselular yang mengawal pengeluaran aldosteron. Kajian keatas sampel bilateral hiperplasia adrenal (BAH) juga telah mengenal pasti penyebab genetik bagi kebanyakan hiperaldosteronisme keturunan, iaitu hiperaldosteronisme keluarga jenis I, II, III, dan IV / V. Di sini kami mengulas faktor-faktor genetik PA akibat daripada mutasi somatik atau varian titisan germa yang merangsang rembesan aldosteron dan fenotip klinikal yang berkaitan.*

*Kata kunci: Aldosteronisme primer; hipertensi; hiperaldosteronisme; mutasi*

ABSTRACT

*Hypertension is highly prevalent in Malaysia and even the rest of the world. Primary aldosteronism (PA) is one of the most common treatable cause of secondary hypertension. PA occurs due to excessive secretion of aldosterone in the adrenal glands. Up to one in five resistant hypertension cases are due to PA. Therefore, there are a high number of individuals who have the potential to be cured of their hypertension. However, this is difficult to achieve due to limitations in the procedure of diagnosing the PA disease. The challenge now is to know the best usage of available diagnostic methods to detect those who would most likely be cured of hypertension which may be associated with the genotype of the disease. In the past decade, five genes have been found to cause excess aldosterone production in aldosterone-producing adenomas (APAs), namely KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D and CTNNB1. These somatic mutations have been found to activate the intracellular signaling pathway that regulates aldosterone production. Studies on bilateral adrenal hyperplasia (BAH) samples also have identified the genetic causes for the many hereditary hyperaldosteronism, namely familial hyperaldosteronism types I, II, III, and IV/V. Herein we review the genetic factors of PA as a result of either aldosterone-stimulating somatic mutations or germline variants, and the associated clinical phenotype.*

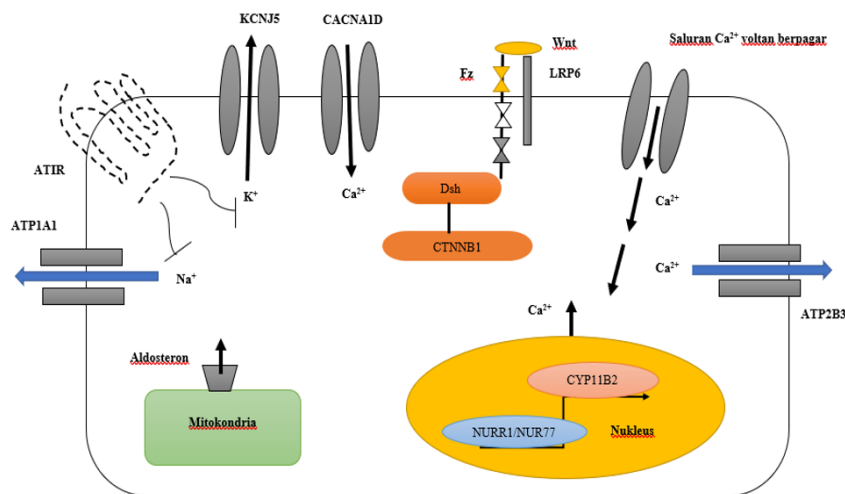
*Keywords: Primary aldosteronism; hypertension; hyperaldosteronism; mutation*

## PENDAHULUAN

Penyakit hipertensi (tekanan darah tinggi) adalah penting untuk dikawal. Kesukaran untuk mengawal hipertensi akan menyebabkan komorbiditi dan mortaliti kerana tekanan darah yang tinggi merupakan risiko besar bagi penyakit strok dan penyakit sakit jantung. Aldosteronisme primer (PA) merupakan salah satu punca hipertensi yang boleh dirawat dengan mengawal atau menyekat rembesan hormon aldosteron yang berlebihan. PA juga dikenali sebagai sindrom Conn sempena pakar endokrin dari Amerika Jerome W Conn yang pertama kali mencirikan penyakit ini (Conn 1966). Manifestasi klinikal penyakit PA termasuk peningkatan tekanan darah yang boleh mengakibatkan penglihatan menjadi lemah, hipokalemia, kekejangan otot, sakit belakang, sakit pinggang, kebas, sensasi kesemutan dan kencing berlebihan. Dua punca utama PA adalah adenoma yang merembes aldosteron (APA), yang biasanya unilateral, dan hiperplasia kelenjar adrenal (BAH), yang biasanya bilateral (Nishikawa et al. 2011). Kedua-dua APA dan BAH mempunyai perembesan hormon aldosteron yang berlebihan secara autonomi.

Fisiologi hormon aldosteron adalah untuk mengawal keseimbangan air dan mineral di dalam badan di samping menjaga paras ion kalium ( $K^+$ ) dan ion natrium ( $Na^+$ ) dalam darah. Hormon ini dirembeskan oleh zona glomerulosa (ZG) di dalam kelenjar adrenal dan dikawal selia oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron (Morgan et al. 1996; Tanabe et al. 1998). Sistem renin-angiotensin bermula dengan enzim proteolitik renin, yang menukar angiotensinogen menjadi angiotensin I yang kemudiannya dibelah oleh enzim penukaran-angiotensin (ACE) menjadi angiotensin II. Seterusnya, angiotensin II berhubung dengan reseptor angiotensin pada permukaan sel korteks adrenal yang menyebabkan sintesis aldosteron di ZG. Hormon aldosteron yang dirembeskan akan berhubung dengan reseptor mineralokortikoid di dalam tubul ginjal dan mengaktifkan ekspresi saluran  $Na^+$  epitelium (ENaC),  $Na^+$ - $K^+$ -ATPase dan NaCl ko-transporter, yang menyebabkan penyerapan semula ion  $Na^+$  dan klorida ( $Cl^-$ ) (Garty & Palmer 1997; Rossier et al. 2013; Czogalla et al. 2016). Ini seterusnya menyumbang kepada peningkatan tekanan darah kerana ia menyebabkan penyerapan semula air di ginjal. Pada tahap yang lebih rendah, hormon adrenokortikotropik (ACTH) juga merangsang rembesan aldosteron daripada kelenjar adrenal. Selain angiotensin II dan ACTH, paras ion  $K^+$  didalam darah juga boleh merangsang sintesis aldosteron

(Tanabe et al. 1998). Ini adalah kerana hipokalemia akan menyebabkan depolarisasi membran sel dan bertindak membuka saluran voltan-berpagar kalsium ( $Ca^{2+}$ ) (Spat 2004). Peningkatan kepekatan  $Ca^{2+}$  intraselular memberikan isyarat untuk sintesis aldosteron. Di dalam pesakit PA, sintesis hormon aldosteron tidak dikawal oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron (Funder 2012). Oleh yang demikian, pesakit PA boleh disaring dengan nisbah aldosteron-kepada-renin (ARR) yang tinggi yang juga boleh disertai dengan ujian hipokalemia darah yang rendah (Nishikawa et al. 2011). Diagnosis PA ini disahkan dengan ujian pengesahan seperti ujian cabaran kaptopril atau fludrokortison (Funder et al. 2008; Nishikawa et al. 2011). Ujian cabaran dijalankan bagi memastikan aldosteron plasma yang diukur dirembeskan secara autonomi dan bukan dikawal oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron (Funder et al. 2008). Untuk mengetahui samada penyakit PA disebabkan oleh rembesan unilateral atau bilateral pula, persampelan vena adrenal (AVS) disarankan untuk mengkaji samada rembesan aldosteron adalah daripada kedua-dua belah kelenjar adrenal (bilateral) atau sebelah sahaja (unilateral). Jika rembesan adalah unilateral, adrenalectomi kelenjar adrenal terbabit selalunya akan memulihkan rembesan aldosteron kepada normal sekaligus menambahbaik tekanan darah tinggi pesakit tersebut (Nishikawa et al. 2011). Jika bilateral, rawatan yang diberikan kebiasaannya melibatkan sekatan reseptor mineralokortikoid melalui pemberian ubat spironolakton dan eplerenon - jarang sekali disarankan adrenalectomi kedua-dua belah adrenal kerana ini akan mengakibatkan pesakit tersebut kekurangan hormon adrenal yang lain (seperti kortisol dan sebagainya). Penyelidikan keatas sampel adrenal pesakit PA telah mengenal pasti beberapa mekanisme yang boleh menyebabkan penyakit PA dan BAH terjadi. Penggunaan teknologi genetik yang terkini ke atas sampel APA telah menemui beberapa mutasi novel di dalam gen *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D* dan *CTNND1* (Azizan et al. 2012; Azizan et al. 2013; Beuschlein et al. 2013; Scholl et al. 2015). Ringkasan laluan dan saluran yang terlibat digambarkan dalam skema rajah 1. Penyelidikan keatas sampel BAH pula telah berjaya menjelaskan beberapa penyakit PA yang boleh diwarisi iaitu penyakit familial hyperaldosteronism I, II, III, dan IV/V. Di dalam kertas ulasan ini, kami mengumpul dan mengupas penemuan semasa mutasi somatik yang menyumbang kepada APA serta gen-gen yang terlibat dengan familial hyperaldosteronisme jenis I, II, III, dan IV/V.



RAJAH 1. Laluan dan saluran yang terlibat dalam biosintesis aldosteron fisiologi dan patologi. Dalam keadaan fisiologi (pengikatan angiotensin II pada reseptor angiotensin jenis I (AT1R) dan juga keadaan patologi (mutasi gen), peningkatan kepekatan  $\text{Ca}^{2+}$  intraselular meningkatkan pengeluaran aldosteron

#### MUTASI SOMATIK DALAM ADENOMA YANG MEREMBES ALDOSTERON (APA) MUTASI SOMATIK GEN KCNJ5

Gen *KCNJ5* (terletak di 11q24.3) mengkod Kir3.4 yang diekspreskan di dalam ZG kelenjar adrenal. Ia membentuk heterotetramer dengan Kir3.1 (dikod oleh gen *KCNJ3*) yang menyumbang kepada penyelenggaraan ion  $\text{K}^+$  merentasi membran sel. Monticone et al. (2012) telah mendapati bahawa saluran ini diekspresi secara meluas di dalam beberapa tisu yang berbeza termasuk jantung, neuron, dan pelbagai tisu endokrin. Saluran ini biasanya membawa  $\text{K}^+$  keluar dari sel dan dengan itu membantu mengekalkan hiperpolarisasi membran ZG. Mutasi yang menyebabkan saluran ini tidak berfungsi telah dikaitkan dengan sindrom QT panjang (jenis 13) (Monticone et al. 2012).

Dalam kajian penjujukan genom keseluruhan 22 sampel APA, Choi et al. (2011) telah mendapati terdapat dua mutasi pada gen *KCNJ5*, p.Gly151Arg (G151R) dan p.Leu168Arg (L168R), yang melibatkan lapan kes APA (38%). p.G151R dan p.L168R saluran Kir3.4 telah dikenalpasti sebagai dua lokasi yang sering mutasi di dalam sampel-sampel APA. Mutasi-mutasi ini menyebabkan berlaku perubahan pemilihan ion  $\text{K}^+$  kepada  $\text{Na}^+$  dalam saluran Kir3.4 sekaligus menyebabkan peningkatan konduktiviti  $\text{Na}^+$ . Kemasukan  $\text{Na}^+$  mengaktifkan depolarisasi sel yang mengakibatkan kemasukan  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel. Peningkatan paras  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel menyebabkan berlakunya perembesan aldosteron yang berlebihan (Choi et al. 2011). Monticone et al. (2012) telah mengesahkan bahawa ekspresi berlebihan *KCNJ5* yang mutan dalam sel adrenokortikal HAC15 mengakibatkan peningkatan penghasilan aldosteron.

Kini, terdapat beberapa mutasi somatik lain yang sering dijumpai dalam APA yang berkaitan dengan gen *KCNJ5* iaitu; mutasi somatik p.Thr158Ala (T158A) (Mulatero et al. 2012),

mutasi kehilangan isoleucine 157 (p.Ile157del) (Azizan et al. 2012), mutasi p.Trp126Arg (W126R) (Williams et al. 2014), dan mutasi p.Glu145Gln (E145Q) (Akerstrom et al. 2015) dan mutasi p.Glu145Lys (E145K) (Azizan et al. 2013). Namun demikian, secara keseluruhan, hampir 99% APA yang mempunyai mutasi somatik di dalam gen *KCNJ5* melibatkan mutasi G151R atau L168R, manakala mutasi-mutasi somatik yang lain (Jadual 1) didapati amat jarang berlaku. Menariknya, mutasi somatik *KCNJ5* T158A telah ditemui oleh Mulatero et al. (2012) pada APA seorang pesakit yang mempunyai sejarah PA dalam keluarga. Mutasi yang sama telah dilaporkan sebagai satu mutasi keturunan oleh Choi et al. (2011). Mutasi T158A dilaporkan memodifikasi pemilihan saluran, seperti mutasi-mutasi somatik *KCNJ5* yang lain.

#### MUTASI SOMATIK GEN ATP1A1

Gen *ATP1A1* mengkod subunit alfa-1  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase yang merupakan pengangkut ion dari keluarga ATPase jenis-P. Ia terletak di kromosom 1p13.1 dan terdiri daripada alfa- dan beta-subunit. Subunit alfa-1 banyak terdapat di dalam sel-sel ginjal dan epitelium. The  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dan pengikat ATP terletak di dalam subunit alfa-1, manakala subunit beta bertanggungjawab untuk mengarahkan subunit alfa-1 ke dalam membran plasma (Einholm et al. 2007).  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPases diekspresi di dalam korteks adrenal dan ekspresi mRNA tertinggi adalah di ZG kelenjar adrenal.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPases mengangkut tiga ion  $\text{Na}^+$  untuk ditukarkan dengan dua ion  $\text{K}^+$ . Proses ini di dorong oleh hidrolisis ATP. Pada tahun 2013, selepas mutasi *KCNJ5* dijumpai di dalam APA, Beuschlein et al. (2013) telah menjalankan kajian genetik ke atas gen *KCNJ5* yang tiada mutasi di dalam APA melibatkan sembilan orang lelaki yang mengalami APA bersama PA dan hypokalemia. Kajian tersebut mendapati

bahawa tiga daripada mereka mempunyai mutasi somatik di dalam gen ATP1A1, iaitu dua kes melibatkan p. Leu104Arg (L104R) dan satu kes berkaitan dengan p. Val332Gly (V332G). Enam kes selebihnya mengesan mutasi di dalam 100 sampel APA dimana empat mempunyai mutasi L104R, manakala dua yang lain kehilangan leucin yang sama di dalam mutasi p.Phe100\_Leu104del (F100\_L104del). Kajian di dalam 199 sampel APA telah mendapati bahawa mutasi ATP1A1 hadir dalam 5.2% pesakit APA (Beuschlein et al. 2013).

Mutasi L104R dan F100\_L104del juga telah dilaporkan terjadi di dalam APA yang mempunyai sel mirip seperti ZG kelenjar adrenal (Azizan et al. 2013). Di dalam kajian yang sama, mutasi kehilangan amino asid pada posisi 960-963 dan penggantian amino asid 963 oleh serin (pEETA963S) telah dijumpai. Mengikuti laporan lanjut dari Itali mendapati terdapat mutasi somatik lain di dalam gen ATP1A1, iaitu p.Gly99Arg (G99R). Stindl et al. (2015) telah membuktikan bahawa ekspresi mutan G99R, L104R dan V332G di dalam sel adrenokortikal H295R mengakibatkan peningkatan perembesan aldosteron (Stindl et al. 2015). Di antara semua mutasi, L104R menunjukkan depolarisasi tertinggi sel membran di dalam sel H295R. Walau bagaimanapun, ekspresi mana-mana mutasi akan menyebabkan peningkatan  $\text{Na}^+$  intraselular dan penurunan ion  $\text{K}^+$ .

#### MUTASI SOMATIK GEN ATP2B3

Gen ATP2B3 mengekod membran plasma kalsium pengangkut ATPase 3 (PMCA3) yang dimiliki oleh keluarga ATPase jenis-P. Ia terdapat dalam adrenal korteks dan terletak pada kromosom X (Xq28). ATP2B3 adalah perlu untuk rebusan  $\text{Ca}^{2+}$  daripada sitoplasma sel dan oleh itu mempunyai peranan penting dalam homeostasis  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPases membuat pertukaran satu  $\text{Ca}^{2+}$  ion untuk satu  $\text{H}^+$  ion. Mutasi-mutasi dalam ATP2B3 yang dijumpai di dalam APA telah ditemui bersama ATP1A1 yang melibatkan mutasi p.Leu425\_Val426del dan p. Val426\_Val427del (Beuschlein et al. 2013). Selain mutasi yang membabitkan Leu425, Val426, dan Val427, Dutta et al. (2014) juga telah menemui satu mutasi ATP2B3 di dalam pesakit PA yang membabitkan Arg428 dan Val429, melibatkan mutasi di lokasi LVVAV425-429 ATP2B3 akan mengekod protein mutan yang meningkatkan produksi aldosteron (Dutta et al. 2014). Lokasi ini dianggap penting untuk mengikat ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan kehilangan amino asid di lokasi ini boleh menjejaskan fungsi dan aktiviti  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. Di dalam kultur sel adenoma, mutasi ATP2B3 menjadikan tahap depolarisasi sel yang ketara dan lebih tinggi berbanding sel kawalan (Beuschlein et al. 2013). Menariknya, mutasi titisan germa pada ATP2B3 juga telah dijumpai oleh Cali et al. (2015) di dalam pesakit ataksia spinocerebellar kongenital. Setakat ini, mutasi ATP2B3 mempunyai

prevalen yang rendah pada pesakit APA dengan kira-kira 0.9%-1.6% (Dutta et al. 2014). Namun demikian, sama seperti ATP1A1, terdapat juga beberapa mutasi somatik ATP2B3 yang telah dijumpai di dalam kluster sel yang mengekspresi CYP11B2, iaitu enzim terakhir dalam proses menghasilkan hormon aldosteron (Jadual 1).

#### MUTASI SOMATIK GEN CACNA1D

Gen CACNA1D mengekod subunit alfa saluran  $\text{Ca}^{2+}$  voltan jenis-L iaitu Cav 1.3 yang terletak pada kromosom 3p14.3. CACNA1D adalah satu gen besar dengan 49 ekson dan tergolong dalam keluarga saluran  $\text{Ca}^{2+}$  Cav1. Saluran jenis L ini diekspresikan oleh tumor endokrin dan sensitif terhadap perencatan selektif oleh dihidropiridin (Catterall. 2011). Saluran Cav1.3 bukan sahaja penting untuk pendengaran dan rebusan hormon tetapi juga diekspresi di dalam neuron untuk membentuk plastisiti neuron (Pinggera et al. 2015). Saluran-saluran Cav1 terbentuk daripada lima subunit iaitu  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ .  $\alpha 1$  adalah subunit yang membentuk liang bagi saluran Cav 1.3. CACNA1D diekspresi di dalam ZG dan pelbagai tisu lain seperti hati, neuron dan lain-lain. Dengan melakukan penjujukan eksom, Scholl et al. (2013) telah mengenal pasti mutasi de Novo dalam gen CACNA1D. Mutasi yang telah dikenalpasti adalah pada p. G403R dan p. I770M. Ujikaji elektrofisiologi mendedahkan bahawa saluran mutan terbuka awal (berpotensi rendah) dan mempunyai pengaktifan yang berterusan. Pengaktifan awal pada depolarisasi yang lebih rendah membawa kepada peningkatan kemasukan  $\text{Ca}^{2+}$  yang dikaitkan dengan peningkatan pengeluaran aldosteron (Scholl et al. 2013).

Sama seperti APA yang mempunyai mutasi ATP1A1 dan ATP2B3, APA yang mempunyai mutasi CACNA1D dicirikan mempunyai sel yang kelihatan seperti ZG kelenjar adrenal (Azizan et al. 2013). Namun, berlainan dengan KCNJ5, ATP1A1 dan ATP2B3, mutasi-mutasi yang berlaku didalam CACNA1D tidak dijumpai di domain-domain yang tertentu tetapi pada keseluruhan gen tersebut (Jadual 1). Mutasi CACNA1D kebanyakannya ditemui dalam kalangan lelaki dan dianggarkan 3-11% APA mempunyai mutasi ini (Akerstrom et al. 2015; Scholl et al. 2015). Yang menariknya, melalui kajian penjujukan eksom, Pinggera et al. (2015) telah mengenal pasti mutasi de novo, p. A749G dan p. G407R dalam CACNA1D, pada pesakit yang menghidapi autisme dan kecacatan intelektual.

#### MUTASI SOMATIK GEN CTNNB1

Rangkaian gabungan daripada Wg dan Int (Wnt) atau  $\beta$ -katenin adalah penting bagi fisiologi korteks adrenal dan lebih tepat lagi, fisiologi zona glomerulosa. Signal Wnt

dibahagikan kepada dua laluan iaitu laluan  $\beta$ -katenin-bergantung (kanonikal) dan  $\beta$ -katenin-tidak bergantung (bukan kanonikal). Kaskad transduksi signal Wnt yang paling mudah difahami adalah laluan Wnt/ $\beta$ -katenin. Laluan ini adalah laluan signal reseptor-mediasi yang mana reseptor Frizzled/LRP6 adalah sasaran 19 ligan Wnt glikoprotein yang sangat terpelihara (Angers & Moon 2009). Sehingga kini, famili Frizzled (Fz) bagi reseptor G protein-berpasangan (GPCRs), reseptor tirosin kinas (RTKs), ROR1, ROR2, dan RTK-menyerupai protin RYK telah dikenalpasti sebagai reseptor yang terlibat dalam signal Wnt (Angers & Moon 2009). Setelah mengikat ligan Wnt, reseptor Frizzled/LRP6 akan mengaktifkan fosfoprotein Disheveled (Dsh) sitoplasmik bagi merencat fosforilasi  $\beta$ -katenin. Kemudian,  $\beta$ -katenin berkumpul di dalam nukleus dan terikat pada faktor limfoid penambah-mengikat (LEF) dan protin faktor T sel (TCF) sekaligus bertindak sebagai transkripsional koaktivator untuk memodulasi ekspresi gen sasaran.

CTNNB1 terdiri daripada 15 ekson, dan mutasi di ekson 3 gen CTNNB1 (yang mengekod  $\beta$ -katenin), boleh menyebabkan  $\beta$ -katenin sentiasa aktif. Mutasi yang menjejaskan kawasan exon 3 ini membawa kepada pengaktifan yang tidak melalui rangkaian normal Wnt (Bjorklund et al. 2008). Kajian terdahulu telah melaporkan bahawa signal Wnt yang aktif jelas terlihat di dalam APA (Bjorklund et al. 2008). Namun, mutasi CTNNB1 juga telah dilaporkan di dalam adenoma adrenal yang merembeskan

kortisol atau yang tidak merembeskan mana-mana hormon (Boulikroun et al. 2011). Ujikaji penjujukan bebas telah menunjukkan mutasi CTNNB1 yang terjadi di dalam APA walaupun kekerapan mutasi CTNNB1 pada APA adalah sangat rendah (Azizan et al. 2013; Scholl et al. 2013). Berdasarkan ujikaji tersebut, hampir keseluruhan mutasi CTNNB1 dilaporkan berada pada pesakit wanita (Azizan et al. 2013; Scholl et al. 2013; Teo et al. 2015).

Di dalam korteks adrenal tikus transgenik, Durand et al. (2011) telah melaporkan bahawa pengaktifan  $\beta$ -catenin telah menyebabkan steroidogenesis progresif, adrenal hyperplasia, dan rembesan aldosteron yang berlebihan. Manakala ekspresi  $\beta$ -catenin yang berlebihan di dalam karsinoma adrenal kortikal (ACC) telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih teruk (Durand et al. 2011). Ini mencadangkan kemungkinan bahawa signal  $\beta$ -catenin berperanan bagi pembentukan adenoma. Namun, di dalam APA, mutasi CTNNB1 hanya dilaporkan menyebabkan peningkatan dan pengaktifan Wnt yang tidak normal (Durand et al. 2011). Mutasi CTNNB1 telah dijumpai di dalam 3.7- 5.1% kes APA (Wu et al. 2017). Kini, kes-kes APA yang mempunyai mutasi  $\beta$ -catenin telah mempamerkan tahap reseptor LHCG dan reseptor GNRH yang tinggi dalam tiga wanita (dua semasa mengandung dan satu semasa postmenopaus) (Teo et al. 2015). Dicadangkan di dalam laporan tersebut bahawa pengaktifan WNT menyebabkan sel adrenokortikal membeza ke arah sel prekursor adrenal-gonadal (Teo et al. 2015).

JADUAL 1. Mutasi somatik dan lokasi kromosom

Gen	Mutasi	Rujukan	
KCNJ5	R115W***	Cheng et al. 2015	
	W126R***	Williams et al. 2014	
	I144_E145insAI***	Scholl et al. 2015	
	E145K***	Azizan et al. 2012	
	E145Q***	Akerstrom et al. 2012	
	E147Q_T149_I150insTTT***	Wang et al. 2015	
	T148_T149insR***	Zheng et al. 2015	
	T149_I150insT***	Kuppusamy et al. 2014	
	I150_G151insM***	Scholl et al. 2015	
	G151E*	Scholl et al. 2012	
	G151R*	Choi et al. 2011	
	G153_G164dup***	Wang et al. 2015	
	F154C***	Choi et al. 2011	
	I157del***	Azizan et al. 2012	
	I157K***	Scholl et al. 2015	
	T158A*	Mulatero et al. 2012	
	L168R***	Choi et al. 2011	
	E246G***	Chaoi et al. 2011	
	ATP1A1	G99R***	Nishimoto et al. 2015
		L104R**	Omata et al. 2017

bersambung...

	L104V**	Nishimoto et al. 2015
	V332G**	Nishimoto et al. 2015
	E687K**	Omata et al. 2017
	M734L**	Nishimoto et al. 2015
ATP2B3	D77N**	Omata et al. 2017
	E135K**	Omata et al. 2017
	G270D**	Omata et al. 2017
	G325D**	Omata et al. 2017
	R345Q**	Nishimoto et al. 2015
	A790V**	Omata et al. 2017
	G931D***	Nishimoto et al. 2015
	S1137F**	Omata et al. 2017
	P1150L**	Omata et al. 2017
	A1157V**	Omata et al. 2017
CACNAID	E124K**	Omata et al. 2018
	L248F**	Omata et al. 2018
	V259D***	Omata et al. 2018
	V259G**	Omata et al. 2018
	L272R**	Omata et al. 2018
	G323R**	Omata et al. 2018
	V401L**	Omata et al. 2018
	G403R**	Nishimoto et al. 2015; Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	S410L**	Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	G457R**	Omata et al. 2017
	R510X**	Omata et al. 2017
	P548L**	Omata et al. 2017
	L613Q**	Nishimoto et al. 2015
	R619W**	Nishimoto et al. 2015
	S652L**	Omata et al. 2018
	S653P**	Omata et al. 2018
	L655P***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	S672L***	Omata et al. 2018
	L675P***	Omata et al. 2017
	S724L**	Omata et al. 2018
	V728I***	Wang et al. 2015
	Y741C***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	F747C**	Omata et al. 2017
	F747L**	Nishimoto et al. 2015; Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	F747V**	Nishimoto et al. 2015; Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	L748S**	Omata et al. 2018
	V748I***	Nishimoto et al. 2015
	I750F***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	I750M***	Azizan et al. 2013
	755_757del**	Omata et al. 2018
	Y761C***	Nishimoto et al. 2015
	F767L***	Nishimoto et al. 2015
	I770F***	Omata et al. 2018

	S969L**	Omata et al. 2018
	V979E***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	K981N***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	R990H**	Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	A998I***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	A998V**	Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	V999D***	Omata et al. 2018
	K1001N***	Nishimoto et al. 2015
	A1011T**	Omata et al. 2018
	I1015V**	Omata et al. 2018
	A1018V***	Nishimoto et al. 2015
	F1147C**	Omata et al. 2017
	F1147L**	Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	V1151F***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	I1152N***	Fernandes-Rosa et al. 2014
	V1171F***	Nishimoto et al. 2015
	I1172N***	Nishimoto et al. 2015
	R1183H**	Omata et al. 2018
	F1248L**	Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	D1273N**	Omata et al. 2018
	P1336R**	Omata et al. 2017
	V1338M**	Nishimoto et al. 2015; Omata et al. 2017; Omata et al. 2018
	I1352T**	Omata et al. 2017
	M1354I***	Azizan et al. 2013
	P1371R***	Nishimoto et al. 2015
	V1373M***	Nishimoto et al. 2015
	P1499L**	Omata et al. 2017
	T1835I**	Omata et al. 2018
	W1836X**	Omata et al. 2017
<i>CTNNB1</i>	D32G***	Teo et al. 2015
	D32N***	Wu et al. 2017
	S33C***	Teo et al. 2015
	S33F***	Teo et al. 2015
	G34R***	Teo et al. 2015
	H36P***	Wu et al. 2017
	S37C***	Teo et al. 2015
	T40A***	Teo et al. 2015
	T41A***	Teo et al. 2015
	T42S***	Wu et al. 2017
	S45C***	Wu et al. 2017
	S45F***	Wu et al. 2017
	S45P***	Wu et al. 2017
	S45Y***	Wu et al. 2017
	K345R***	Teo et al. 2015
	N387K***	Teo et al. 2015

\* Mutasi yang dilaporkan berkaitan Familial Hiperaldosteronisme (FH)

\*\*Mutasi yang dilaporkan berkaitan antigen presenting sel (APCCs)

\*\*\*Mutasi yang tidak dilaporkan berkaitan dengan Familial Hiperaldosteronisme (FH) dan antigen *presenting cell* (APCCs)

## GEN-GEN YANG BERKAITAN DENGAN FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME JENIS I

Pada tahun 1966, Sutherland et al merekodkan kes seorang bapa dan anak dengan hipertensi yang disebabkan oleh hiperaldosteronisme. Tekanan darah tinggi bapa tersebut berterusan walaupun selepas pembedahan sebelah kelenjar adrenal, tetapi sembuh sepenuhnya dengan rawatan deksametason. Pesakit tersebut didiagnos menghidap familial hiperaldosteronisme I (FH-I) atau lebih dikenali sebagai aldosteronisme yang boleh diubati dengan glukokortikoid (“glucocorticoid-remediable aldosteronism” - GRA). Kebanyakan FH-I dijumpai dikalangan kanak-kanak dengan PA, iaitu 1 – 3% kes manakala dikalangan populasi dewasa hanya 0.5-1% kes PA mempunyai sindrom ini (Carvajal et al. 2012). Menariknya, Carvajal et al. (2012) telah menjumpai perbezaan dari segi klinikal dan biokimia pesakit pediatrik FH-I berbanding pesakit dewasa di dalam keluarga yang sama dimana pesakit pediatrik mempunyai fenotip yang lebih serius. Namun, kedua-dua pesakit pediatrik dan juga pesakit dewasa kebiasaannya mempunyai adrenal hiperplasia bilateral daripada adrenal adenoma yang unilateral (Jadual 2).

Etiologi molekul FH-I pertama kali dijumpai oleh Lifton et al. pada tahun 1992. Kajian ini melaporkan bahawa pesakit dengan FH-I mewarisi gen CYP11B1 dan CYP11B2 yang hibrid. Gen hibrid ini mempunyai urutan DNA promoter CYP11B1 dihadapan urutan DNA CYP11B2 (Lifton et al. 1992). Oleh itu, pengeluaran aldosteron dalam pesakit ini dikawal oleh ACTH yang biasanya hanya mengawal pengeluaran kortisol, dan tidak lagi distimulasi oleh stimulasi fisiologi aldosteron iaitu angiotensin II. Akibatnya, pengeluaran aldosteron adalah mengikut corak rembesan sirkadian kortisol. Gen hibrid ini didapati diekspresi dalam semua lapisan sel adrenal korteks. Oleh yang demikian, pesakit FH-I dilaporkan merembeskan steroid hibrid 18-hidroksokortisol dan 18-oksokortisol (Lifton et al. 1992). Menariknya, pesakit FH-I juga telah dilaporkan mempunyai kadar komplikasi serebrovaskular yang tinggi (Litchfield et al. 1998).

## FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME JENIS II

Pada tahun 1992, Stowasser et al. pertama kalinya melaporkan familial hiperaldosteronisme II (FH-II), iaitu yang dicirikan sebagai PA yang diwarisi selain daripada FH-I. Berlainan dengan FH-I, pesakit didiagnosis FH-II pada umur yang berbeza-beza dari 14 hingga 78 tahun (Mulatero et al. 2011). Pesakit didiagnosis dengan FH-II apabila sekurang-kurangnya dua ahli keluarganya telah didiagnosis dengan PA (sama ada APA atau BAH) dan apabila FH-I dan familial hiperaldosteronisme jenis III (FH-III) telah

dikecualikan. Dalam FH-II, ciri-ciri klinikal dan biokimia serta keparahan tahap penyakit berbeza-beza antara pesakit dan ahli keluarga. FH-II mungkin unilateral atau bilateral, dan sangat mirip dengan PA sporadik seperti yang dibentangkan dalam Jadual 2 (Mulatero et al. 2011). Prevalen FH-II juga lebih tinggi (kira-kira 6%) jika dibandingkan dengan jenis familial hiperaldosteronisme yang lain. Bergantung kepada keparahan dan presentasi, FH-II dirawat sama ada melalui adrenalectomi atau menggunakan antagonis mineralokortikoid.

Mod pewarisan yang ditemui dalam kalangan FH-II adalah autosomal dominan (Sukor et al. 2008). Satu kajian keseluruhan genom satu keluarga yang menghidapi FH-II melaporkan pembabitan kromosom 7p22 dengan presentasi penyakit ini (Lafferty et al. 2000). Pembabitan kromosom 7p22 dengan FH-II dijumpai lagi sekali oleh Sukor et al. (2008) apabila lima keluarga yang berbeza dianalisis. Walaubagaimanapun, gen yang berpotensi berada di kawasan kromosom ini gagal dikenalpasti. Baru-baru ini sebahagian daripada pesakit FH-II didapati mempunyai mutasi di dalam gen CLCN2 (Scholl et al. 2018). Dalam kajian ini, keluarga multipleks yang bersejarah FH-II ini dan 80 pesakit FH-II yang lain dianalisis menggunakan penjujukan eksom mendapati lapan pesakit dengan mutasi CLCN2. Gen CLCN2 mengekodkan saluran klorida yang diekspresi di dalam banyak tisu, termasuk otak, paru-paru, ginjal, usus, dan di ZG kelenjar adrenal (Thiemann et al. 1992; Scholl et al. 2018). Mutasi gen CLCN2 (p.Met22Lys, p.Tyr26Asn, p.Arg172Gln, p.Lys362del, p.Ser865Arg) mendepolarisasi potensi membran sel ZG yang meningkatkan ekspresi CYP11B2 dan menyebabkan pengeluaran aldosteron yang berlebihan.

## FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME JENIS III

Pada tahun 2008, Geller et al. pertama kali mencirikan familial hiperaldosteronisme III dalam laporan kajian mereka melibatkan seorang bapa dan dua anak perempuannya. Pesakit yang terlibat ini mempunyai sejarah hipertensi yang teruk semenjak kanak-kanak dengan ciri-ciri klinikal dan biokimia yang tersendiri seperti yang dinyatakan dalam Jadual 2. Mereka juga mempamerkan tahap steroid hibrid yang tinggi (18-hidroksokortisol dan 18-ozokortisol) diiringi dengan hypokalemia. Menariknya, ujian supresi deksametason meningkatkan tahap pengeluaran aldosteron dan tekanan darah pesakit ini. Adrenalectomi kedua-dua belah kelenjar adrenal menormalisasikan tekanan darah dan tahap aldosteron pesakit tersebut. Adrenal yang dibedah keluar bersaiz besar, dan penemuan histopatologi menunjukkan satu zona-glomerulosa yang atropik dan hiperplasia pada zona fasikulata (Geller et al. 2008). Namun begitu, fenotip klinikal adalah berbeza-beza kerana ada pesakit yang jenis



fenotip serius dan ada juga yang jenis fenotip ringan (Monticone et al. 2015).

Choi et al. (2011) mengenal pasti etiologi genetik di sebalik FH-III melalui penjujukan seluruh eksom yang menjumpai mutasi p.T158A KCNJ5 dalam DNA seorang pesakit FH-III sama seperti yang telah dijumpai secara somatik di dalam APA. Menyokong penemuan ini, Scholl et al. (2012) juga telah mengenal pasti mutasi titisan germa KCNJ5 di dalam empat keluarga yang mempunyai FH-III dengan presentasi fenotip yang awal. Mutasi tersebut p.G151E dan p.G151R merupakan sebahagian daripada kawasan yang sering mendapat mutasi somatik di dalam APA. Kini, ramai penyelidik telah mengenal pasti mutasi KCNJ5 didalam pesakit yang sebelum ini didiagnosis sebagai FH-II (Mulatero et al. 2012).

**FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME  
YANG DISEBABKAN OLEH  
GEN *CACNA1H* AND *CACNA1D*  
(FAMILIAL HIPERALDOSTERONISME-IV/V)**

Gen *CACNA1D* dan *CACNA1H* ditemui di dalam pesakit familial hiperaldosteronisme IV/V. Setakat ini, *CACNA1D* hanya ditemukan di dalam dua kes yang berkaitan dengan sindrom PA, sawan dan neurologi abnormal. Mutasi *CACNA1D* pada familial hiperaldosteronisme hanya ditemui berikutan pengenalan mutasi somatik yang sama pada APA. Manakala, mutasi berulang dalam *CACNA1H* (pengekodan untuk Cav3.2) dikenal pasti dalam bentuk

familial awal PA (Scholl et al. 2015). Untuk mengenal pasti gen penyebab penyakit baru pada familial hiperaldosteronisme, Scholl et al. (2015) memeriksa 40 individu yang tidak berkaitan yang didiagnosis dengan PA sehingga usia 10 tahun dengan penjujukan exom. Lima subjek yang tidak berkaitan berkongsi mutasi heterozigot novel yang sama dari saluran kalsium jenis-T berpagar voltan *CACNA1H*(M1549V). Analisis keluarga menunjukkan terjadinya mutasi de novo dalam dua keluarga dan mencadangkan penembusan yang tidak lengkap (Scholl et al. 2015). Saluran kalsium mutan menunjukkan ketidakaktifan dan pengaktifan saluran yang terganggu secara dramatik pada potensi membran yang lebih berpolarisasi, yang mengakibatkan peningkatan  $Ca^{2+}$  intraselular, isyarat untuk pengeluaran aldosteron. Ekspresi saluran mutan dalam sel H295R dan subklon HAC15 menghasilkan peningkatan pengeluaran aldosteron berbanding dengan saluran liar, yang dihapuskan oleh penghambatan saluran *CACNA1H* dengan penyekat saluran kalsium jenis-T mibefradil (Reimer et al. 2016). Variasi garis kuman *CACNA1H* selanjutnya dikenal pasti oleh penjujukan keseluruhan exom pada pesakit dengan pelbagai jenis PA: satu lagi kes de novo yang membawa M1549I pada pesakit dengan permulaan awal PA; S196L dalam saudara lelaki dan perempuan; P2083L pada saudara yang didiagnosis dengan Familial Hiperaldosteronisme; dan V1951E pada pesakit dengan APA (Reimer et al. 2016). Bagaimanapun, sama ada varian pada residu selain M1549 adalah penyebab Familial Hiperaldosteronisme-IV, masih belum dapat ditentukan.

JADUAL 2. Data klinikal dan biokimia pesakit dengan familial hiperaldosteronisme (FH)

	FH-II	FH-III	
Mutasi Gen	Hibrid CYP11B1/CYP11B2	CLCN2	KCNJ5
Mod pewarisan	Autosomal dominan	Autosomal dominan	Autosomal dominan
Umur di diagnosis	Kebiasaannya sebelum umur 20 tahun	Kebiasaannya antara 14 tahun -72 tahun	Kebanyakannya semasa awal kanak-kanak atau sebelum umur 7 tahun
Hipertensi	Normotensif kepada hipertensi yang teruk	Normotensif kepada hipertensi yang teruk	Hipertensi yang teruk
Tahap aldosteron	Biasa kepada meningkat dengan ketara	Biasa kepada meningkat dengan ketara	Sangat tinggi
Tahap potassium	Biasa kepada rendah	Biasa kepada rendah	Hipokalemik
Steroid hibrid	Tinggi	Biasa atau tinggi	Sangat tinggi
Morfologi adrenal	Biasa atau sesekali keterangan mengenai Hiperplasia	APA atau BAH	Biasa atau BAH
Lateralisasi adrenal	Bilateral	Unilateral atau bilateral	Bilateral
Rawatan	Deksametason atau antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA)	Unilateral adrenalectomi atau MRA	Bilateral adrenalectomi

\*Data diolah daripada Lifton et al. 1992; Mulatero et al. 2011; Scholl et al. 2012; Scholl et al. 2018; Abreviasi: FH, familial hiperaldosteronisme; APA, adenoma perembes aldosteron; BAH, bilateral adrenal hiperplasia; MRA, antagonis reseptor mineralokortikoid

## KESIMPULAN

Secara ringkasnya, maklumat tentang dasar mekanisma genetik berkaitan APA dan FH telah bercambah secara drastik dalam sedekad dua kebelakangan ini. Walaupun kemajuan besar telah dicapai, namun masih banyak persoalan yang perlu dikaji. Antaranya seperti variasi genetik dalam gen-gen tambahan lain yang dapat menerangkan sebahagian kecil APA dan FH yang belum diketahui punca genetiknya dan juga pencirian yang lebih baik melibatkan fenotip-fenotip APA dan FH mengikut genotipnya. Tidak ketinggalan juga persoalan mengenai bilateral adrenal hiperplasia yang masih kurang dikaji kerana kekurangan tisu kerana jarang dirawati melalui pembedahan. Oleh yang demikian, kajian genetik dalam PA harus diteruskan dengan lebih lanjut, dengan ini dapat menyumbang kepada penemuan baharu dalam patofisiologi PA secara khususnya dan tekanan darah secara amnya.

## PENGHARGAAN

Penghargaan diberikan kepada Kementerian Pendidikan Tinggi Malaysia melalui geran penyelidikan (FRGS/1/2019/SKK08/UKM/02/4) yang membiayai elaun GRA Puan Siti Khadijah.

## RUJUKAN

- Akerstrom, T., Crona, J., Delgado Verdugo, A., Starker, L. F., Cupisti, K., Willenberg, H. S., Knoefel, W. T., Saeger, W., Feller, A., Ip, J., Soon, P., Anlauf, M., Alesina, P.F., Schmid, K. W., Decaussin, M., Levillain, P., Wängberg, B., Peix, J-L., Robinson, B., Zedenius, J., Bäckdahl, M., Caramuta, S., Iwen, K.A., Botling, J., Stålborg, P., Kraimps, J-L., Dralle, H., Hellman, P., Sidhu, S., Westin, G., Lehnert, H., Walz, M.K., Åkerström, G., Carling, T., Choi, M., Lifton, R.P. & Björklund, P. 2012. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS One* 7:e41926.
- Akerstrom, T., Willenberg, H. S., Cupisti, K., Ip, J., Backman, S., Moser, A., Maharjan, R., Robinson, B., Iwen, K. A., Dralle, H., Volpe, C.D., Backdahl, M., Botling, J., Stalberg, P., Westin, G., Walz, M.K., Lehnert, H., Sidhu, S., Zedenius, J., Björklund, P. & Hellman, P. 2015. Novel somatic mutations and distinct molecular signature in aldosterone producing adenomas. *Endocrine-Related Cancer* 22:735-744.
- Angers, S. & Moon, R.T. 2009. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10:468-477.
- Azizan, Elena AB, Lam, B.Y. H., Newhouse, S. J., Zhou, J., Kuc, R. E., Clarke, J., Happerfield, L., Marker, A., Hoffman, G.J. & Brown, M.J. 2012. Microarray, qPCR, and KCNJ5 sequencing of aldosterone-producing adenomas reveal differences in genotype and phenotype between zona glomerulosa-and zona fasciculata-like tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology* 97 5: E819-E829.
- Azizan, E.A., Murthy, M., Stowasser, M., Gordon, R., Kowalski, B., Xu, S., Brown, M. J. & O'Shaughnessy, K.M. 2012. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas. *Hypertension* 59(3): 587-591.
- Azizan, E. A., Poulsen, H., Tuluc, P., Zhou, J., Clausen, M.V., Lieb, A., Maniero, C., Garg, S., Bochukova, E.G., Zhao, W., Shaikh, L.H., Brighton, C.A., Teo, A.E.D., Davenport, A.P., Dekkers, T., Tops, B., Küsters, B., Ceral, J., Yeo, G.S.H., Neogi, S.G., McFarlane, I., Rosenfeld, N., Marass, F., Hadfield, J., Margas, W., Chaggar, K., Solar, M., Deinum, J., Dolphin, A.C., Farooqi, I.S., Striessnig, J., Nissen, P. & Brown, M.J. 2013. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nature Genetics* 45:1055-1060.
- Beuschlein, F., Boulkroun, S., Osswald, A., Wieland, T., Nielsen, H. N., Lichtenauer, U. D., Penton, D., Schack, V.R., Amar, L., Fischer, E., Walther, A., Tauber, P., Schwarzmayr, T., Diener, S., Graf, E., Allolio, B., Samson-Couterie, B., Benecke, A., Quinkler, M., Fallo, F., Plouin, P-F., Mantero, F., Meitinger, T., Mulatero, P., Jeunemaitre, X., Warth, R., Vilsen, B., Zennaro, M-C., Strom, T.M. & Reincke, M. 2013. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nature Genetics* 45(4):440-444, 444e1-2.
- Björklund, P., Lindberg, D., Akerstrom, G. & Westin, G. 2008. Stabilizing mutation of CTNNB1/beta-catenin and protein accumulation analyzed in a large series of parathyroid tumors of Swedish patients. *Molecular Cancer* 7:53.
- Boulkroun, S., Samson-Couterie, B., Golib-Dzib, J-F., Amar, L., Plouin, P-F., Sibony, M., Lefebvre, H., Louiset, E., Jeunemaitre, X., Meatchi, T., Benecke, A., Lalli, E. & Zennaro, M-C. 2011. Aldosterone-producing adenoma formation in the adrenal cortex involves expression of stem/progenitor cell markers. *Endocrinology* 152: 4753-4763.
- Cali, T., Lopreiato, R., Shimony, J., Vineyard, M., Frizzarin, M., Zanni, G., Zanotti, G., Brini, M., Shinawi, M. & Carafoli, E. 2015. A novel mutation in isoform 3 of the plasma membrane Ca<sup>2+</sup> pump impairs cellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis in a patient with cerebellar ataxia and laminin subunit 1 mutations. *Journal of Biological Chemistry* 290:16132-16141.

- Carvajal C. A., Campino, C., Martinez-Aguayo, A., Tichauer, J. E., Bancalari, R., Valdivia, C., Trejo, P., Aglony, M., Baudrand, R., Lagos, C.F., Mellado, C., Garcia, H. & Fardella, C.E. 2012. A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern. *Hypertension* 59:85–91.
- Catterall, W.A. 2011. Voltage-gated calcium channels. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 3 a003947.
- Cheng, C.J., Sung C.C., Wu, S.T., Lin, Y.C., Sytwu, H.K., Huang, C.L. & Lin S.H. 2015. Novel KCNJ5 mutations in sporadic aldosterone-producing adenoma reduce Kir3.4 membrane abundance. *J Clin Endocrinol Metab* 100(1): E155-E163.
- Choi, M., Scholl UI, Yue P, Björklund, P., Zhao, B., Nelson-Williams, C., Ji, W., Cho, Y., Patel, A., Men, C.J., Lolis, E., Wisgerhof, M. V., Geller, D.S., Mane, S., Hellman, P., Westin, G., Åkerström, G., Wang, W., Carling, T., Lifton, R.P. 2011. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331(6018):768–772.
- Conn, J. W. 1966. The evolution of primary aldosteronism: 1954–1967. *Harvey Lecture* 62: 257–291.
- Czogalla, J., Vohra, T., Penton, D., Kirschmann, M., Craigie, E. & Loffing, J. 2016. The mineralocorticoid receptor (MR) regulates ENaC but not NCC in mice with random MR deletion. *Pflugers Archiv* 468: 849–858.
- Durand, J., Lampron, A., Mazzuco, T. L., Chapman, A. & Bourdeau, I. 2011. Characterization of differential gene expression in adrenocortical tumors harboring beta-catenin (CTNNB1) mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96: E1206–1211.
- Dutta, K.R., Welander, J., Brauckhoff, M., Walz, M., Alesina, P., Arnesen, T., Söderkvist, P., & Gimm, O. 2014. Complementary somatic mutations KCNJ5, ATP1A1, and ATP2B3 in sporadic aldosterone producing adrenal adenomas. *Endocr Relat Cancer* 21(1): L1–L4.
- Einholm, A.P., Andersen, J.P. & Vilsen, B. 2007. Importance of Leu(99) in transmembrane segment M1 of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in the binding and occlusion of K<sup>+</sup>. *Journal of Biological Chemistry* 282: 23854–23866.
- Fernandes-Rosa, F.L., Williams, T.A., Riester, A., Steichen, O., Beuschlein, F., Boulkroun, S., Strom, T.M., Monticone, S., Amar, L., Meatchi, T., Mantero, F., Cicala, M.V., Quinkler, M., Fallo, F., Allolio, B., Bernini, G., Maccario, M., Giacchetti, G., Jeunemaitre, X., Mulatero, P., Reincke, M. & Zennaro, M.C. 2014. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 64:354–361.
- Funder, J.W., Carey, R.M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C.E., Mantero, F., Stowasser, M., Young, W.F. & Montori, V.M. 2008. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93:3266–3281.
- Funder, J.W. 2012. The genetic basis of primary aldosteronism. *Current Hypertension Reports* 14: 120–124.
- Garty, H. & Palmer, L.G. 1997. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiological Reviews* 77:359–396.
- Geller, D.S., Zhang, J., Wisgerhof, M.V., Shackleton, C., Kashgarian, M. & Lifton, R.P. 2008. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93:3117–3123.
- Kuppusamy, M., Caroccia, B., Stindl, J., Bandulik, S., Lenzini, L., Gioco, F., Fishman, V., Zanotti, G., Gomez-Sanchez, C., Bader, M., Warth, R. & Rossi, G.P. 2014. A novel KCNJ5-insT149 somatic mutation close to, but outside, the selectivity filter causes resistant hypertension by loss of selectivity for potassium. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E1765–E1773.
- Lafferty, A.R., Torpy, D.J., Stowasser, M., Taymans, S.E., Lin, J.P., Huggard, P., Gordon, R.D & Stratakis, C. A. 2000. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *Journal of Medical Genetics* 37: 831–835.
- Lifton, R. P., Dluhy, R. G., Powers, M., Rich, G.M., Cook, S., Ulick, S. & Lalouel, J.M. 1992. A chimeric 11-beta-hydroxylase aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355:262–265.
- Litchfield, W. R., Anderson, B. F., Weiss, R. J., Lifton, R. P. & Dluhy, R. G. 1998. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid remediable aldosteronism. *Hypertension* 31:445–450.
- Monticone, S., Hattangady, N.G., Nishimoto, K., Mantero, F., Rubin, B., Cicala, M.V., Pezzani, R., Auchus, R.J., Ghayee, H.K., Shibata, H., Kurihara, I., Williams, T.A., Giri, J.G., Bollag, R.J., Edwards, M.A., Isales, C.M. & Rainey, W.E. 2012. Effect of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8): E1567–E1572.
- Monticone, S., Else, T., Mulatero, P., Williams, T. A. & Rainey, W. E. 2015. Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling. *Molecular and Cellular Endocrinology* 399: 311–320.

- Morgan, L., Pipkin, F.B. & Kalsheker, N. 1996. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 28: 1211–1222.
- Mulatero, P., Tizzani, D., Viola, A., Bertello, C., Monticone, S., Mengozzi, G., Schiavone, D., Williams, T.A., Einaudi, S., La Grotta, A., Rabbia, F. & Veglio, F. 2011. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORINO-GENetic forms). *Hypertension* 58: 797–803.
- Mulatero, P., Tauber, P., Zennaro, M. C., Monticone, S., Lang, K., Beuschlein, F., Fischer, E., Tizzani, D., Pallauf, A., Viola, A., Amar, L., Williams, T.A., Strom, T. M., Graf, E., Bandulik, S., Penton, D., Plouin, P-F., Warth, R., Allolio, B., Jeunemaitre, X., Veglio, F. & Reincke, M. 2012. KCNJ5 mutations in European families with non glucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension* 59(2):235–240.
- Nishikawa, T., Omura, M., Satoh, F., Shibata, H., Takahashi, K., Tamura, N., Tanabe, A. & Soc, J. E. 2011. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – The Japan Endocrine Society 2009. *Endocrine Journal* 58:711–721.
- Nishimoto, K., Tomlins, S.A., Kuick, R., Cani, A.K., Giordano, T.J., Hovelson, D. H., Liu, C.J., Sanjanwala, A.R., Edwards, M.A., Gomez-Sanchez, C.E., Nanba, K., Rainey, W.E. 2015. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(33): E4591–E4599.
- Omata, K., Anand, S.K., Hovelson, D.H., Liu, C.-J., Yamazaki, Y., Nakamura, Y., Ito, S., Satoh, F., Sasano, H., Rainey, W.E. & Tomlins, S. A. 2017. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate with Age in Normal Adrenals. *Journal of the Endocrine Society* 1(7): 787–799.
- Omata, K., Satoh, F., Morimoto, R., Ito, S., Yamazaki, Y., Nakamura, Y., Anand, S.K., Guo, Z., Stowasser, M., Sasano, H., Tomlins, S. A. & Rainey, W. E. 2018. Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension* 72(4): 874–880.
- Pinggera, A., Lieb, A., Benedetti, B., Lampert, M., Monteleone, S., Liedl, K.R., Tuluc, P. & Striessnig, J. 2015. CACNA1D de novo mutations in autism spectrum disorders activate Cav1.3 L-type calcium channels. *Biological Psychiatry* 77: 816–822.
- Reimer, E.N., Walenda, G., Seidel, E., Scholl, U.I., 2016. CACNA1H M1549V mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 cells and is inhibited by Mibefradil. *Endocrinology* en20161170.
- Rossier, B.C., Staub, O. & Hummler, E. 2013. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Letters* 587:1929–1941.
- Scholl, U.I., Nelson-Williams, C., Yue, P., Grekin, R., Wyatt, R. J., Dillon, M.J., Couch, R., Hammer, L.K., Harley, F.L., Farhi, A., Wang, W-H. & Lifton, R. P. 2012. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *PNAS* 109:2533–2538.
- Scholl, U.I., Goh, G., Stoltzing, G., de Oliveira, R.C., Choi, M., Overton, J.D., Fonseca, A.L., Korah, R., Starker, L.F., Kunstman, J.W., Prasad, M. L., Hartung, E. A., Mauras, N., Benson, M. R., Brady, T., Shapiro, J. R., Loring, E., Nelson-Williams, C., Libutti, S. K., Mane, S., Hellman, P., Westin, G., Åkerström, G., Björklund, P., Carling, T., Fahlke, C., Hidalgo, P. & Lifton, R. P. 2013. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone producing adenomas and primary aldosteronism. *Nature Genetics* 45:1050–1054.
- Scholl, U.I., Healy, J. M., Thiel, A., Fonseca, A. L., Brown, T. C., Kunstman, J.W., Horne, M.J., Dietrich, D., Riemer, J., Kucuköylü, S., Reimer, E. N., Reis, A-C., Goh, G., Kristiansen, G., Mahajan, A., Korah, R., Lifton, R.P., Prasad, M. L. & Carling, T. 2015. Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological, and pathological phenotype. *Clinical Endocrinology* 83:779–789.
- Scholl, U.I., Stoltzing, G., Nelson-Williams, C., Vichot, A.A., Choi, M., Loring, E., Prasad, M. L., Goh, G., Carling, T., Juhlin, C. C., Quack, I., Rump, L. C., Thiel, A., Lande, M., Frazier, B. G., Rasoulopour, M., Bowlin, D.L., Sethna, C.B., Trachtman, H., Fahlke, C. & Lifton, R.P. 2015. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* 24(4):e06315
- Scholl, U.I., Stölting, G., Schewe, J., Thiel, A., Tan, H., Nelson-Williams, C., Vichot, A.A., Jin, S.C., Loring, E., Untiet, V., Yoo, T., Choi, J., Xu, S., Wu, A., Kirchner, M., Mertins, P., Rump, L.C., Onder, A.M., Gamble, C., McKenney, D., Lash, R.W., Jones, D.P., Chune, G., Gagliardi, P., Choi, M., Gordon, R., Stowasser, M., Fahlke, C. & Lifton, R.P. 2018. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism Type II. *Nature Genetic* 50(3):349-354.
- Spat, A. 2004. Glomerulosa cell – a unique sensor of extracellular K<sup>+</sup> concentration. *Molecular and Cellular Endocrinology* 217:23–26.

- Stindl, J., Tauber, P., Sterner, C., Tegtmeier, I., Warth, R. & Bandulik, S. 2015. Pathogenesis of adrenal aldosterone-producing adenomas carrying mutations of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *Endocrinology* 156: 4582–4591.
- Sukor, N., Mulatero, P., Gordon, R. D., So, A., Duffy, D., Bertello, C., Kelemen, L., Jeske, Y., Veglio, F. & Stowasser, M. 2008. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *Journal of Hypertension* 26: 1577–1582.
- Sutherland, D. J., Ruse, J. L. & Laidlaw, J. C. 1966. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Canadian Medical Association Journal* 95:1109–1119.
- Stowasser, M., Gordon, R.D., Tunny, T.J., Klemm, S.A., Finn, W.L. & Krek, A.L. 1992. Familial hyperaldosteronism Type-II-5 families with a new variety of primary aldosteronism. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 19: 319–322.
- Tanabe, A., Naruse, M., Arai, K., Naruse, K., Yoshimoto, T., Seki, T., Imaki, T., Kobayashi, M., Miyazaki, H. & Demura, H. 1998. Angiotensin II stimulates both aldosterone secretion and DNA synthesis via type 1 but not type 2 receptors in bovine adrenocortical cells. *Journal of Endocrinological Investigation* 21: 668–672.
- Teo, A. E., Garg, S., Shaikh, L. H., Zhou, J., Karet Frankl, F.E., Gurnell, M., Happerfield, L., Marker, A., Bienz, M., Azizan, E.A. & Brown, M.J. 2015. Pregnancy, Primary Aldosteronism, and Adrenal CTNNB1 Mutations. *Journal the New England journal of medicine* 373: 1429–1436.
- Thiemann, A., Grunder, S., Pusch, M. & Jentsch, T. J. 1992. A chloride channel widely expressed in epithelial and non-epithelial cells. *Nature* 356:57–60.
- Wang, B., Li, X., Zhang, X., Ma, X., Chen, L., Zhang, Y., Lyu, X., Tang, Y., Huang, Q., Gao, Y., Fan, Y. & Ouyang, J. 2015. Prevalence and characterization of somatic mutations in Chinese aldosterone-producing adenoma patients. *Medicine* 2015: 94:e708.
- Williams, T. A., Monticone, S., Schack, V. R., Stindl, J., Burrello, J., Buffolo, F., Annaratone, L., Castellano, I., Beuschlein, F., Reincke, M., Lucatello, B., Ronconi, V., Fallo, F., Bernini, G., Maccario, M., Giacchetti, G., Veglio, F., Warth, R., Vilsen, B. & Mulatero, P. 2014. Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas. *Hypertension* 63(1):188–195.
- Wu, V. C., Wang, S. M., Chueh, S. J., Yang, S. Y., Huang, K. H., Lin, Y. H., Wang, J.J., Connolly, R., Hu, Y.H., Gomez-Sanchez, C.E., Peng, K.Y. & Wu, K.D. 2017. The prevalence of CTNNB 1 mutations in primary aldosteronism and consequences for clinical outcomes. *Sci Rep* 7:39121.
- Zheng, F.F., Zhu, L. M., Nie, A. F., Li, X.Y., Lin, J. R., Zhang, K., Chen, J., Zhou, W. L., Shen, Z.J., Zhu, Y.C., Wang, J.G., Zhu, D.L. & Gao, P. J. 2015. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 65:622–628.

Siti Khadijah Syed Mohammed Nazri  
 Dr Elena Aisha Azizan  
 Jabatan Perubatan,  
 Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia (PPUKM),  
 Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak,  
 56000 Kuala Lumpur,  
 Malaysia

Pengarang Koresponden:  
 Dr Elena Aisha Azizan  
 Emel: elena.azizan@ukm.edu.my