

Diagnostic génétique dans l'HAP

Maria-Christina Zennaro^{1,2,3}, Xavier Jeunemaitre^{1,2,3}

Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais dans les Annales d'Endocrinologie

Zennaro MC, Jeunemaitre X.

SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. Ann Endocrinol (Paris). 2016 Jul;77(3):214-9. doi: 10.1016/j.ando.2016.02.006. Epub 2016 Jun 15.

Affiliations:

¹INSERM, UMRS_970, Paris Cardiovascular Research Center, Paris, France

²Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, Paris, France

Address correspondence to:

Maria-Christina Zennaro, MD, PhD

INSERM, U970

Paris Cardiovascular Research Center – PARCC

56, rue Leblanc,

75015 Paris – France

Tel : +33 (0)1 53 98 80 42

Fax : + 33 (0)1 53 98 79 52

e-mail: maria-christina.zennaro@inserm.fr

Mots clés: hyperaldostéronisme familial, hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes, canal potassique, canal calcique, variabilité phénotypique,

Résumé

Bien que la majorité des cas d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) soit sporadique, il existe à ce jour quatre formes connues d'HAP transmises de façon autosomique dominante, les hyperaldostéronismes familiaux (FH) de type I à IV. Le FH-I, ou hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes, est caractérisé par une hypertension artérielle (HTA) précoce et sévère, le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Il est dû à la formation d'un gène hybride, entre les gènes adjacents *CYP11B1* (codant pour la 11 β -hydroxylase) et *CYP11B2* (codant pour l'aldostérone synthase). Le FH-I est souvent associé à une histoire familiale d'AVC avant 40 ans. Le FH-II présente les mêmes caractéristiques d'un HAP sporadique et est diagnostiqué seulement sur la base de deux ou plusieurs membres atteints dans une famille. Il n'y a pas de gène causal identifié à ce jour et aucun test génétique ne peut être proposé aux patients. Le FH-III se manifeste avec une HTA sévère, d'apparition précoce chez l'enfant et résistante au traitement, accompagnée d'une hypokaliémie profonde. Des cas modérés, ressemblant à un FH-II, ont été décrits. Il est dû à des mutations gain de fonction du gène *KCNJ5*. Récemment, une quatrième forme d'HAP familial, le FH-IV, a été décrite chez des patients avec une HTA et un HAP avant l'âge de 10 ans. Il est associé à des mutations du gène *CACNA1H*. Très rarement, l'HAP peut s'associer à un syndrome neurologique complexe avec crises épileptiques (Primary Aldosteronism, Seizures, and Neurologic Abnormalities, PASNA) en association avec des mutations de novo du gène *CACNA1D*.

1. Introduction

Des découvertes remarquables ont été faites ces dernières années dans le domaine de la génétique de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), permettant notamment d'identifier des nouvelles formes familiales et de comprendre les anomalies génétiques associées au développement d'adénomes produisant de l'aldostérone (APA). Ces anomalies génétiques sont transmises dans les formes familiales et somatiques dans les APA. Elles touchent des gènes codant pour des canaux ioniques et des ATPases impliquées dans la régulation du potentiel de membrane et de l'homéostasie ionique intracellulaire (1).

L'objectif de ce groupe de travail est d'établir des recommandations quant à l'exploration de formes familiales d'HAP et l'application du dépistage génétique. Pour ce qui est du dépistage des mutations somatiques dans les APA, nous manquons de recul quant à son utilité pour la prise en charge de patients (2). Les formes familiales d'HAP dont les gènes sont identifiés sont rares (<1%) mais sont importantes à dépister compte-tenu de leurs implications sur le plan de la prise en charge des patients correspondants et de leurs familles. Il existe à ce jour

quatre formes connues d'HAP transmises de façon autosomique dominante: l'HAP familial de type I (FH-I, ou hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes), de type II (FH-II) et de type III (FH-III) (1). Pour deux formes, le FH-I et le FH-III, le gène causal est connu (3) (4). Le FH-II est une entité plus fréquente mais dont le ou les anomalies génétiques ne sont pas encore identifiés. Très récemment, une nouvelle forme d'hyperaldostéronisme familial a été décrite, que l'on pourrait nommer de type IV (FH-IV) (5).

Enfin, un hyperaldostéronisme associée à des mutations constitutionnelles a été décrit chez l'enfant dans le cadre d'un syndrome neurologique complexe (6).

Les formes familiales d'hyperaldostéronisme sont rares. La prévalence des différentes formes d'HAP familial décrite dans la littérature est indiquée dans le tableau 1 (7, 8) (9). Leurs caractéristiques cliniques et génétiques sont résumées dans le tableau 2.

2. Indications pour le test génétique d'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH-I)

Le FH-I (OMIM #103900) est transmis de façon autosomique dominante et est caractérisé par une HTA précoce et sévère, le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Les patients présentent des tableaux d'HAP de sévérité variable due à des hyperplasie bilatérales des surrénales, avec dans certains cas des adénomes associés, et une production importante de stéroïdes hybrides, 18-hydroxycortisol et 18-oxocortisol, détectables dans les urines (7, 8) (9, 10). La prévalence du FH-I est inférieure à 1%, mais peut atteindre 3,1% dans des cohortes pédiatriques hypertendues (11). Le FH-I est causé par un gène hybride résultant d'un crossing-over inégal entre les gènes adjacents *CYP11B1* (codant pour la 11 β -hydroxylase) et *CYP11B2* (codant pour l'aldostérone synthase), dans lequel les séquences codant pour l'aldostérone synthase sont placées sous le contrôle des séquences régulatrices de *CYP11B1*. Ainsi, la biosynthèse d'aldostérone est placée sous le contrôle de l'ACTH et non plus de l'AngII, avec une expression qui s'étend à travers l'ensemble du cortex surrénalien et suit le cycle circadien du cortisol (12, 13). Le traitement avec des glucocorticoïdes exogènes, qui diminuent la production d'ACTH, réduit de façon efficace l'hyperaldostéronisme et corrige le tableau clinique (14). Il a été démontré qu'un traitement à des doses faibles de glucocorticoïdes (dexaméthasone 0.125-0.250 mg/j ou prednisone 2.5 ou 5 mg/j), suffisant pour normaliser la pression artérielle et la kaliémie sans toutefois normaliser les paramètres hormonaux, pouvait contrôler l'hypertension de façon prolongée pendant plusieurs années, avec maintien de paramètres échocardiographiques normaux (15). En cas de non contrôle tensionnel et/ou

d'effets indésirables liés à la prise de corticoïdes on peut ajouter un antagoniste minéralocorticoïde (spironolactone, eplérénone) ou amiloride pour abaisser les doses de dexaméthasone ou prednisolone (15), ainsi que les autres classes d'antihypertenseurs. Chez les enfants, l'utilisation d'éplérénone est préférable afin d'éviter les effets collatéraux des glucocorticoïdes (retard de croissance) ou de la spironolactone (effets antiandrogéniques) (14).

R5.1.1 Nous recommandons de rechercher un FH-I chez des patients présentant un ou plusieurs des critères suivants :

- **HAP confirmé avant l'âge de 20 ans, avec ou sans hypokaliémie**
- **HAP confirmé chez un patient avec une histoire familiale d'HAP avec ou sans hypokaliémie**
- **HAP confirmé chez un patient avec une histoire familiale d'AVC avant 40 ans (6) (16)**

Recommandation forte , Niveau de preuve ++

Le dépistage familial est indiqué chez les apparentés d'un patient avec FH-I confirmé, puisque des lésions cardiaques, conséquences de l'hyperaldostéronisme, peuvent précéder l'apparition de l'hypertension artérielle (17).

R5.1.2 Nous recommandons de dépister le FH-I par l'analyse génétique suivante :

- **Test génétique de recherche du gène hybride *CYP11B1/B2***

Recommandation forte , Niveau de preuve ++++

Les tests suivants peuvent également être utilisés, mais possèdent les limites indiqués entre parenthèses

- Freination avec dexaméthasone (p.e. 0.5 mg toutes les 6h pendant 4 j ; pas de critères de sensibilité et spécificité établis, faisabilité limitée)

- Recherche stéroïdes hybrides dans les urines : 18oxocortisol, 18OHCortisol (pas de critères de sensibilité et spécificité établis, faisabilité limitée)

R 5.1.3 Le test génétique vise à identifier la présence d'un gène hybride *CYP11B1/B2*. Nous recommandons de réaliser le dépistage génétique par l'une des deux méthodes suivantes :

- **Long range PCR**
- **Southern blot**

Recommandation forte Niveau de preuve ++++

3. Indications pour le test génétique d'hyperaldostérionisme familial de type 3 (FH-III)

Les sujets atteints de FH-III (OMIM #613677) présentent une HTA sévère, d'apparition très précoce chez l'enfant, et résistante au traitement, accompagné d'une hypokaliémie profonde. On retrouve également des taux élevés des stéroïdes hybrides 18-oxocortisol et 18-hydroxycortisol dans les urines ; la production d'aldostérone n'est pas supprimée par la dexaméthasone (18). Le FH-III est rare et dû à la présence de mutations « gain de fonction » du gène *KCNJ5* qui code pour le canal potassique GIRK4 (G protein-activated inward rectifier potassium channel 4) (19). Différentes mutations germinales de *KCNJ5* ont été décrites dans des familles avec FH-III. La sévérité de l'HAP dépend du type de mutation. Les patients porteurs des mutations p.Gly151Arg, p.Thr158Ala et p.Ile157Ser et p.Glu145Gln présentent tous un phénotype sévère d'HAP avec une HTA précoce et résistante au traitement. L'hyperaldostérionisme est dû à une hyperplasie bilatérale massive des surrénales, nécessitant une surrénalectomie bilatérale pour contrôler la pression artérielle (18-22). Les patients porteurs des mutations *KCNJ5* p.Gly151Glu et p.Tyr152Cys présentent un hyperaldostérionisme familial modéré, à diagnostic parfois plus tardif chez le jeune adulte, avec ou sans hypokaliémie, similaire à celui observé dans le FH-II (3) (20) (23) (24). L'HTA et l'hypokaliémie répondent favorablement au traitement à la spironolactone et il n'y a pas de signe d'hyperplasie des surrénales à l'imagerie

Les mutations retrouvées sont toutes localisées au niveau du filtre de sélectivité du canal GIRK4 et conduisent à une perte de la sélectivité ionique au K^+ avec une conductance accrue et un influx de Na^+ dans la cellule. Ceci aboutit à une dépolarisation de la membrane plasmique et une activation de canaux Ca^{2+} voltage dépendants, conduisant à l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, à une accumulation de Ca^{2+} intracellulaire et à l'activation de la signalisation calcique, principal régulateur de la production d'aldostérone (25).

R5.2.1 Nous recommandons de rechercher un FH-III chez des patients présentant un ou plusieurs des critères suivants :

- **HAP avant l'âge de 20 ans**
- **HTA résistante avec hypokaliémie avant l'âge de 20 ans**
- **Histoire familiale d'HAP <20 ans**

Recommandation forte Niveau de preuve ++

R5.2.2 Nous recommandons une exploration clinique incluant les tests suivants :

- **Vérification de l'absence du gène hybride *Cyp11B1/B2***

Recommandation forte Niveau de preuve ++++

R5.2.3 Le test génétique vise à identifier la présence d'une des mutations récurrentes du gène *KCNJ5*. Nous recommandons de réaliser le dépistage génétique par la méthode suivante :

- **PCR-séquençage du gène *KCNJ5* (exon 2, codant pour la région porteuse des mutations récurrentes retrouvées dans l'HAP)**

Recommandation forte Niveau de preuve ++++

4 Indications pour l'exploration de l'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2)

L'hyperaldostéronisme familial de type II (FH-II, OMIM #605635) présente une transmission autosomique dominante, mais n'est pas associée à la formation d'un gène hybride ni à des mutations de *KCNJ5* (10). Les patients avec FH-II présentent une réponse variable de l'aldostérone au test postural et à l'AngII et au sein de la même famille il est fréquent de retrouver différents sous-types d'HAP (APA ou BAH). En effet, les patients avec FH-II ne se distinguent en rien des patients atteints d'HAP sporadique, et le diagnostic de FH-II se base actuellement sur la présence de deux ou plusieurs membres atteints dans une même famille. Une certaine variabilité phénotypique est également typique de la maladie (7) (8). Le défaut génétique sous-jacent est encore inconnu, bien que un locus génétique a été suggéré sur le chromosome 7p22 dans un certain nombre de familles atteintes (26). Des mutations constitutionnelles du gène *KCNJ5* ont été retrouvées chez des patients avec un phénotype modéré de FH-III ressemblant à un FH-II (3) (20) (23) (24) (voir plus haut). Il est également à noter que des mutations somatiques de *KCNJ5* ont été décrites récemment dans des adénomes de Conn chez des patients avec un hyperaldostéronisme familial non suppressible par les glucocorticoïdes initialement classés comme atteints de FH-II (23). Ceci évoque la possibilité que le FH-II soit dû à une agrégation familiale d'HAP sporadique dans un certain nombre de cas, étant donné la fréquence élevée de la maladie parmi les sujets hypertendus.

R5.3.1 Nous suggérons de rechercher un FH-II chez des patients présentant le critère suivant :

- **Patient avec HTA avec histoire familiale d'HAP confirmé**

Recommandation faible Niveau de preuve +

R5.3.2 Nous suggérons une exploration clinique incluant les tests suivants :

- **Exploration d'un HAP avec tests de confirmation et d'identification des sous-types**
- **Exclusion FH-I et FH-III (test génétique)**

Recommandation faible Niveau de preuve ++

NB : étant donné qu'aucun gène n'a été pour l'instant identifié dans le FH-II, aucun test génétique ne peut être proposé aux patients. Par ailleurs, des adénomes de Conn peuvent être retrouvés de façon occasionnelle dans le cadre d'une MEN1 (27).

5 Hyperaldostéronisme dans le cadre d'un syndrome neurologique complexe chez l'enfant

Une nouvelle forme d'hyperaldostéronisme associée à un syndrome neurologique complexe avec crises épileptiques (Primary Aldosteronism, Seizures, and Neurologic Abnormalities; PASNA, OMIM #615474) a été décrite très récemment chez deux patients (parmi 100) présentant un HAP précoce non expliquée (6). La prévalence de cette forme d'HAP n'est pas connue.

Ce syndrome se caractérise par l'apparition précoce d'un HAP, avec HTA sévère et hypokaliémie, sans hyperplasie des surrénales visible à l'imagerie chez des enfants présentant un syndrome neurologique complexe avec paralysie cérébrale et crises épileptiques.

Des mutations *de novo* du gène *CACNA1D*, codant pour Cav1.3, la sous-unité $\alpha 1$ du canal calcique voltage-dépendant de type L (Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D), ont été retrouvées chez ces patients (6). Ces mutations gain de fonction touchent des acides aminés très conservés localisés dans les domaines impliqués dans l'ouverture des canaux. Elles modifient notamment la sensibilité au voltage des canaux, facilitant l'ouverture des canaux calciques L à des voltages plus bas. Cette activation des canaux à des potentiels moins dépolarisants est supposée conduire à l'augmentation de l'influx de calcium dans la cellule et l'activation de la signalisation calcique, aboutissant à une augmentation de la production d'aldostérone. Des oscillations spontanées du potentiel de membrane des cellules de la zone glomérulée pourraient contribuer à la pathogenèse de l'HAP.

R5.4.2 Nous suggérons de rechercher un hyperaldostéronisme génétiquement déterminé chez des enfants présentant les critères suivants :

- **une HTA précoce et un HAP dans le cadre d'un syndrome neurologique complexe**
- **Recommandation faible Niveau de preuve +**

R5.4.3 Le test génétique vise à identifier la présence d'une des mutations récurrentes du gène *CACNAID*. Nous recommandons de réaliser le dépistage génétique par la méthode suivante :

- **PCR-séquençage du gène *CACNAID***
- **Recommandation faible Niveau de preuve ++**

6 Hyperaldostéronisme familial lié à des mutations de *CACNA1H* (FH-IV)

Une nouvelle forme d'HAP familial, le FH-IV, a été identifiée récemment lors de l'analyse, par séquençage de l'exome entier de 40 patients avec une HTA et un HAP avant l'âge de 10 ans (5). Cinq patients présentaient la même mutation hétérozygote du gène *CACNA1H*, p.Met1549Val. Le dépistage génétique chez les apparentés a permis de mettre en évidence une transmission autosomique dominante au sein de 4 familles et une mutation *de novo* dans un cas. Cependant, le phénotype semble avoir une pénétrance incomplète, avec certains adultes porteurs de la mutation qui ne présentent pas d'histoire d'HAP ou de HTA ou une rénine à la limite de la normale. Aucune anomalie des surrénales (masse ou hyperplasie) n'était présente au diagnostic chez les cas index porteurs de la mutation. Chez une patiente surrénalectomisée pour HTA difficile à contrôler, une hyperplasie microscopique de la glande surrénale a été mise en évidence. *CACNA1H* code pour le canal calcique de type T $Ca_v3.2$. La mutation p.Met1549Val modifie les propriétés fonctionnelles du canal, facilitant son ouverture et retardant sa fermeture. Comme pour les autres anomalies génétiques, ceci aboutit à une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium et une activation de la voie de signalisation calcique

R5.5.1 Nous suggérons de rechercher un hyperaldostéronisme génétiquement déterminé chez des enfants présentant les critères suivants :

- **une HTA précoce et un HAP avant l'âge de 10 ans**
- **Recommandation faible Niveau de preuve +**

R5.5.2 Le test génétique vise à identifier la présence de la mutation récurrente p.Met1549Val du gène *CACNA1H*. Nous recommandons de réaliser le dépistage génétique par la méthode suivante :

- **PCR-séquençage du gène *CACNA1H***
- **Recommandation faible Niveau de preuve ++**

Table 1. Prévalence des formes familiales d'HAP reportée dans la littérature.

	PARIS (7) (R, 300)	TORINO (8) (P, 300)	MUNICH (9) (P, 166)
FH-I[#]	NA	0,7%	0%
FH-II	4,0%	4,0%	1,2%
FH-III	NA	0*	0%
FH-IV	NA	NA	NA

*1 famille avec phénotype FH2 a été identifiée à postériori comme porteuse d'une mutation constitutionnelle *KCNJ5*; le nombre entre parenthèses indique le nombre de patients étudiés pour chaque étude. [#]la prévalence de GRA dans des cohortes pédiatriques est de 3% (11). R, étude retrospective ; P, étude prospective ; NA, non analysé ou non disponible.

Table 2. Caracteristiques des différentes formes familiales d'HAP

Table

Formes	Age aux premiers symptômes	Hypokaliémie	HAP dans les apparentés	Caracteristiques particulières	Transmission	Gène	Protéine
FH-I	souvent <20 ans	+/-	+	Histoire familiale d'AVC <40 ans, stéroïdes hybrides dans les urines	Autosomique Dominante	Chimérique <i>CYP11B1/B2</i>	Aldosterone synthase
FH-II	Variable, souvent >20 ans	+/-	+	/	Autosomique Dominante	inconnu	inconnue
FH- III	< 20 ans (mais variable dans les formes modérées)	++ dans les formes sévères	<20 ans (variable dans les formes modérées)	Hyperplasie surrénalienne bilatérale (-dans les formes modérées)	Autosomique Dominante	<i>KCNJ5</i>	GIRK4
FH- IV*	< 10 ans	+/-	+/-	non décrites	Autosomique Dominante ou <i>de novo</i>	<i>CACNA1H</i>	Cav3.2

* only 1 report, of 5 patients, published to date.

1. **Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F** 2015 An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *The Journal of endocrinology* 224:R63-77
2. **Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, Steichen O, Beuschlein F, Boulkroun S, Strom TM, Monticone S, Amar L, Meatchi T, Mantero F, Cicala MV, Quinkler M, Fallo F, Allolio B, Bernini G, Maccario M, Giacchetti G, Jeunemaitre X, Mulatero P, Reincke M, Zennaro MC** 2014 Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 64:354-361
3. **Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, Veglio F, Williams TA** 2013 Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 9:104-112
4. **Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S** 2013 Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 169:R15-25
5. **Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, Prasad ML, Goh G, Carling T, Juhlin CC, Quack I, Rump LC, Thiel A, Lande M, Frazier BG, Rasoulpour M, Bowlin DL, Sethna CB, Trachtman H, Fahlke C, Lifton RP** 2015 Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *eLife* 4:e06315
6. **Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Mauras N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Bjorklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP** 2013 Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*
7. **Medeau V, Assie G, Zennaro MC, Clauser E, Plouin PF, Jeunemaitre X** 2005 [Familial aspect of primary hyperaldosteronism: analysis of families compatible with primary hyperaldosteronism type 2]. *Annales d'endocrinologie* 66:240-246
8. **Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, Schiavone D, Williams TA, 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
9. **Pallauf A, Schirpenbach C, Zwermann O, Fischer E, Morak M, Holinski-Feder E, Hofbauer L, Beuschlein F, Reincke M** 2012 The prevalence of familial hyperaldosteronism in apparently sporadic primary aldosteronism in Germany: a single center experience. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 44:215-220
10. **Stowasser M, Gordon RD** 2001 Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 78:215-229.

11. **Aglony M, Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE** 2011 Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension* 57:1117-1121
12. **Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM** 1992 A chimaeric 11beta-hydroxylase aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355:262-265
13. **Pascoe L, Jeunemaitre X, Lebrethon MC, Curnow KM, Gomez-Sanchez CE, Gasc JM, Saez JM, Corvol P** 1995 Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *The Journal of clinical investigation* 96:2236-2246
14. **Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM** 2008 Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:3266-3281
15. **Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD** 2000 Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85:3313-3318.
16. **Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG** 1998 Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 31:445-450
17. **Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH** 2005 Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90:5070-5076
18. **Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP** 2008 A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:3117-3123
19. **Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Wang W, Carling T, Lifton RP** 2011 K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331:768-772
20. **Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, Couch R, Hammer LK, Harley FL, Farhi A, Wang WH, Lifton RP** 2012 Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:2533-2538
21. **Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM, Hurt DE, Lin L, Xekouki P, Stratakis CA, Chrousos GP** 2012 A Novel Point Mutation in the KCNJ5 Gene Causing Primary Hyperaldosteronism and Early-Onset Autosomal Dominant Hypertension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:E1532-1539

22. **Monticone S, Bandulik S, Stindl J, Zilbermint M, Dedov I, Mulatero P, Allgaeuer M, Richard Lee CC, Stratakis CA, Ann Williams T, Tiulpakov A** 2014 A case of severe hyperaldosteronism caused by a de novo mutation affecting a critical 'salt bridge' Kir3.4 residue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*:jc20143636
23. **Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC, Monticone S, Lang K, Beuschlein F, Fischer E, Tizzani D, Pallauf A, Viola A, Amar L, Williams TA, Strom TM, Graf E, Bandulik S, Penton D, Plouin PF, Warth R, Allolio B, Jeunemaitre X, Veglio F, Reincke M** 2012 KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension* 59:235-240
24. **Monticone S, Hattangady NG, Penton D, Isales CM, Edwards MA, Williams TA, Sterner C, Warth R, Mulatero P, Rainey WE** 2013 a Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98:E1861-1865
25. **Oki K, Plonczynski MW, Luis Lam M, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE** 2012 Potassium Channel Mutant KCNJ5 T158A Expression in HAC-15 Cells Increases Aldosterone Synthesis. *Endocrinology* 153:1774-1782
26. **So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI, Stowasser M** 2005 Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *Journal of hypertension* 23:1477-1484
27. **Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, Young J, Delemer B, Du Boullay H, Verger MF, Kuhn JM, Sadoul JL, Ruzniewski P, Beckers A, Monsaingeon M, Baudin E, Goudet P, Tabarin A** 2012 Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 166:269-279