

## Case report

J Korean Soc Pediatr Nephrol 2013;17:137-142  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3339/jkspn.2013.17.2.137>

ISSN 1226-5292 (print)  
ISSN 2234-4209 (online)

# SCNN1A 유전자 변이로 발생한 상염색체 열성 가성 저알도스테론증 1형 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과\*

김수연·이주훈·정해일\*·박영서

Su-Yon Kim, M.D.,  
Joo Hoon Lee, M.D.,  
Hae Il Cheong, M.D.\*,  
and Young Seo Park, M.D.,

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Pediatrics\*, Seoul National University Children's Hospital

**Corresponding Author:** Young Seo Park  
Department of Pediatrics, Asan Medical Center, Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea  
Tel: 02-3010-3374, Fax: 02-473-3725  
E-mail: [yspark@amc.seoul.kr](mailto:yspark@amc.seoul.kr)

Received: 13 September 2013

Revised: 1 October 2013

Accepted: 15 October 2013

## A Case of Autosomal Recessive Pseudohypoaldosteronism Type 1 with a Novel Mutation in the *SCNN1A* Gene

Pseudohypoaldosteronism (PHA) is a condition characterized by renal salt wasting, hyperkalemia, and metabolic acidosis due to renal tubular resistance to aldosterone. Systemic PHA1 is a more severe condition caused by defective transepithelial sodium transport due to mutations in the genes encoding the  $\alpha$  (*SCNN1A*),  $\beta$  (*SCNN1B*), or  $\gamma$  (*SCNN1G*) subunits of the epithelial sodium channel at the collecting duct, and involves the sweat glands, salivary glands, colon, and lung. Although systemic PHA1 is a rare disease, we believe that genetic studies should be performed in patients with normal renal function but with high plasma renin and aldosterone levels, without a history of potassium-sparing diuretic use or obstructive uropathy. In the present report, we describe a case of autosomal recessive PHA1 that was genetically diagnosed in a newborn after severe hyperkalemia was noted.

**Key words:** Pseudohypoaldosteronism Type I, Hyperkalemia, Hyponatremia, Metabolic acidosis

## 서론

가성 저알도스테론증 I형(PHA1)은 정상피 나트륨수송의 결함으로 인해 발생하는 드문 유전성 질환으로, 이환된 환아에서 신생아기에 생명을 위협하는 염분 소실, 고칼륨혈증, 대사성 산증이 발생하게 된다. PHA1은 신장에서의 알도스테론 작용에 대한 저항성으로 인하여 알도스테론 수치가 상승되며, 따라서 광물코르티코이드 치료에 반응이 없지만 고용량의 염분과 양이온 교환수지(cation-exchange resin) 투여에 반응을 나타낸다. PHA1은 최소한 2가지의 임상 유형으로 분류할 수 있는데 신장형의 경우 광물코르티코이드 수용체

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

유전자(NR3C2 gene)의 상염색체우성 변이에 의한 신장에서 과도한 염분소실을 특징으로 하고, 경구 염분 투여를 통해 증상 조절이 이루어지며 나이가 들면서 점진적으로 증상이 호전되어 결국 경구 치료의 중단을 이룰 수 있게 된다[1]. 전신형의 경우 amiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) 유전자의 상염색체열성 변이에 의해 신장 뿐 아니라 대장, 침샘, 땀샘 및 호흡기상피 등의 다양한 표적 기간에서 전신적으로 알도스테론에 대한 저항성이 나타난다. 이환된 환아는 자발적인 증상 호전 없이 평생에 걸쳐 경구 염분 치료를 필요로 하며 일부에서는 남성 섬유증과 유사한 폐 표현형과 반복적인 호흡기 감염이 나타난다[2-4]. 또한, 일부에서는 습진성 발진을 동반하는 피부 표현형을 나타낸다[5-7]. 가정 저알도스테론증은 1958년 Cheek와 Perry [8]에 의해 최초로 보고되었으며, 국내에서는 권등[9]에 의해 1992년 처음 문헌보고된 이래 현재 13례 정도 [10] 보고되었고 전신형 PHA1의 경우 본 보고가 첫번째 보고이다. 저자들은 신생아기에 식욕부진, 탈수 증상과 생명을 위협하는 심각한 고칼륨혈증을 보이며 과도한 발한과 호흡기 증상, 피부병변을 동반하였으며, 유전자 검사상 상염색체열성유전형 전신형 PHA1이 의심되었던 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

환아: 한○○, 52일, 남아

주소: 식욕부진, 탈수

과거력: 환아는 4,100g의 정상 만삭아로 자연분만 출생하였다. 산전 검사상 이상소견 없었으며 출생 후 주산기 문제없이 정상 신생아실에서 퇴원하였다.

가족력: 환아는 두번째 아이로 어머니는 34세, 아버지는 38세였으며 모두 건강하였고 근친결혼이 아니었으며 양쪽 가계에서 특별한 가족력은 관찰되지 않았다. 환아의 부모 및 4세된 환아의 누나는 특이 병력 없이 건강한 상태였다.

현병력: 환아는 생후 7일경 식욕부진, 탈수, 황달로 타원에 입원하였다. 당시 시행한 혈액검사상 대사성 산혈증, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증 소견을 보여서 인슐린, 글루콘산칼슘을 투여하며 고칼륨혈증을 교정하였으며 생리 식염수와 탄산수소나트륨 등의 정맥내 수액요법으로 저나트륨혈증 및 탈수를 교정 하였다. 선천성 부신 과형성증 의심하에 코르티솔을 투여하였으나 효과를 보이지 않았다. 이후 지속적으로 전해질 불균형이 호전과 악화되는 양상보이며 생후 32일경 고칼륨혈증에 의한 심실 빈맥이 발생하여 심장을동

전환을 시행하였다. 고칼륨혈증이 호전과 악화가 반복되어서 상기 약물들을 유지한 상태로 생후 52일경 본원으로 전원되었다.

진찰소견: 생후 52일 입원당시 체중 36.6도, 맥박 163회/min, 호흡수 45회/분, 혈압 88/63 mmHg 이었으며, 체중 4.5 kg (25 백분위수), 신장 54 cm (25-50 백분위수)이었다. 진찰소견에서 흉부 청진에서 이상 소견은 없었으며 복부 진찰에서 간비종대는 없었고 종괴는 촉진되지 않았다. 피부 색조는 검은편이었으나 국소적 과색소 침착은 없었고 외부 생식기도 정상 남아의 소견을 보였다.

검사소견: 생후 7일경 식욕부진, 탈수, 황달로 타원에서 시행한 초기 검사는 다음과 같았다. Na<sup>+</sup> 124 mmol/L, K<sup>+</sup> 10 mmol/L, BUN 43 mg/dL Creatinine 1 mg/dL 로 Na<sup>+</sup> 이 낮고 K<sup>+</sup>, Cr이 상승되어 있었고, Plasma renin activity) 30 ng/mL/hr (normal range, 0.4-1.9 ng/mL/hr), Aldosterone >1,660 pg/mL (normal range 7-184 pg/mL)로 상승되어있었으며, pH 7.276이었다. 복부 초음파에서 정상 소견을 보였다.

반복되는 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 대사성 산증 및 혈장 레닌활성도와 혈중 알도스테론 상승 소견 지속되어 생후 52일경 전원 된 이후 시행한 초기 검사는 다음과 같았다. 백혈구 15,500/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.3 mg/dL, 혈소판 472,000/mm<sup>3</sup>, total protein 7.6 g/dL, albumin 4.4 g/dL, Ca 9.6 mg/dL, cholesterol 103 mg/dL, BUN 20 mg/dL, creatinine: 0.48 mg/dL, total bilirubin 0.4 mg/dL, ALP 277U/L, AST 31 U/L, ALT 7 U/L, Na<sup>+</sup> 136 mmol/L K<sup>+</sup> 5.8 mmol/L, 혈청 osmolarity 291 mosom/kg, Plasma renin activity) 40 ng/mL/hr, (normal range, 0.4-1.9 ng/mL/hr), Aldosterone 607pg/mL (normal range, 7-184 pg/mL), 혈액가스분석 pH 7.4 pCO<sub>2</sub> 53 mmHg, pO<sub>2</sub> 30 mmHg, base excess 12.5mmEq/L, HCO<sub>3</sub> 39mmEq/L, 이었으나 중탄산염나트륨의 투여를 중단하였을 때 pH 7.25, pCO<sub>2</sub> 34 mmHg, pO<sub>2</sub> 29mmHg, base excess 11.3 mmEq/L, HCO<sub>3</sub> 15 mmEq/L 로 대사성 산증을 보였다. 소변검사상 pH 8, 비중 1.010, 단백(-), 당(-), 백혈구(-), osmolarity 467 mosm/kg, Na<sup>+</sup> 320 mmol/L, K 2 mmol/L, Cl 81 mmol/L 이었으며, TTKG 0.15, FeNa 6.1% 이었다. 17-hydroxyprogesterone, progesterone, cortisol, testosterone과 소변 및 혈액배양검사는 음성이었다. 신장기능의 감소 없이 고칼륨혈증이 있으며, 혈장 레닌활성도와 혈중 알도스테론이 상승된 소견을 보였고, 폐쇄성 요로병증이 없었으므로 가정 저알도스테론증을 의심하였고, 광물코르티코이드 수용체 유전자(NR3C2 gene) 및 ENaC alpha gene (SCNN1A

gene) 검사를 시행하였다. 유전자 검사상 *SCNN1A* gene에서 heterozygous c.913T>C mutation을 확인할 수 있었고 *NR3C2* gene은 정상이었다. 가족 검사상 환자의 아버지가 동일한 변이를 가지고 있었으나 환자의 어머니와 누나에게서 변이를 발견할 수 없었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 생후 52일경 본원으로 전원 당시 저자들은 고칼륨혈증을 교정하기 위하여 양이온 교환수지(cation-exchange resin)으로 kalimate® (polystyrene sulfonate calcium)를 투여하였다. 이후 칼륨 수치를 안정적으로 교정할 수 있었으며, 경구 염화나트륨 및 중탄산염나트륨 투여로 혈중 나트륨과 혈액가스분석 수치도 정상으로 유지되었다. 생후 81일경 kalimate®, 경구 염화나트륨 및 중탄산염나트륨을 유지하며 퇴원하였고 외래 추적관찰을 하였다. 환아는 생후 103일, 121일경 식욕부진, 기면으로 재입원하였고 혈액검사상 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증을 보였다. 입원 후 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증이 교정되었으나, 과도한 발한이 발생한 후 수시간 후에 급격하게 고칼륨혈증, 저나트륨혈증이 악화되는 양상이 수일간 반복적으로 관찰되었으며, 갑작스럽게 활력징후가 불안정하여, 응급조치 후 일시적 복막 투석을 시행하였다. 이후 양이온 교환수지의 용량 및 투여간격 조절을 하였으며, 필요시 혈액검사와 응급

조치가 가능하도록 중심정맥카테터관을 삽입하였고, 양이온 교환수지를 kalimate® (polystyrene sulfonate calcium)에서 kayexalate® (sodium polystyrene sulfonate)로 변경한 상태로 생후 163일경 퇴원하였다. 퇴원전 시행한 검사상 Plasma renin activity가 10.6 ng/mL/hr, (normal range, 0.4-1.9 ng/mL/hr)로 이전 검사보다 감소하였으며, Aldosterone은 20.5 pg/mL (normal range, 7-184 pg/mL)로 정상범위로 감소하였다. 환아는 생후 6개월, 9개월, 11개월경 급성 모세기관지염으로 입원 치료를 받았으며, 평상시에도 호흡기 증상이 지속되고 있다. 현재 20개월에 1 g/kg/day의 양이온 교환수지(kayexalate®)을 복용 중이며 경구 염화나트륨 복용은 중단할 수 있었으며, 반복적인 전해질 불균형으로 응급실에 방문하고 있으나 급성 악화는 없이 비교적 안정적인 상태이다.

**고찰**

전신형 PHA 1은 생후 2주 이내에 생명을 위협하는 심각한 염분소실이 발생하며, 많은 경우에서 신생아기에 발생하는 염분소실의 가장 흔한 원인인 선천성 부신 과다형성

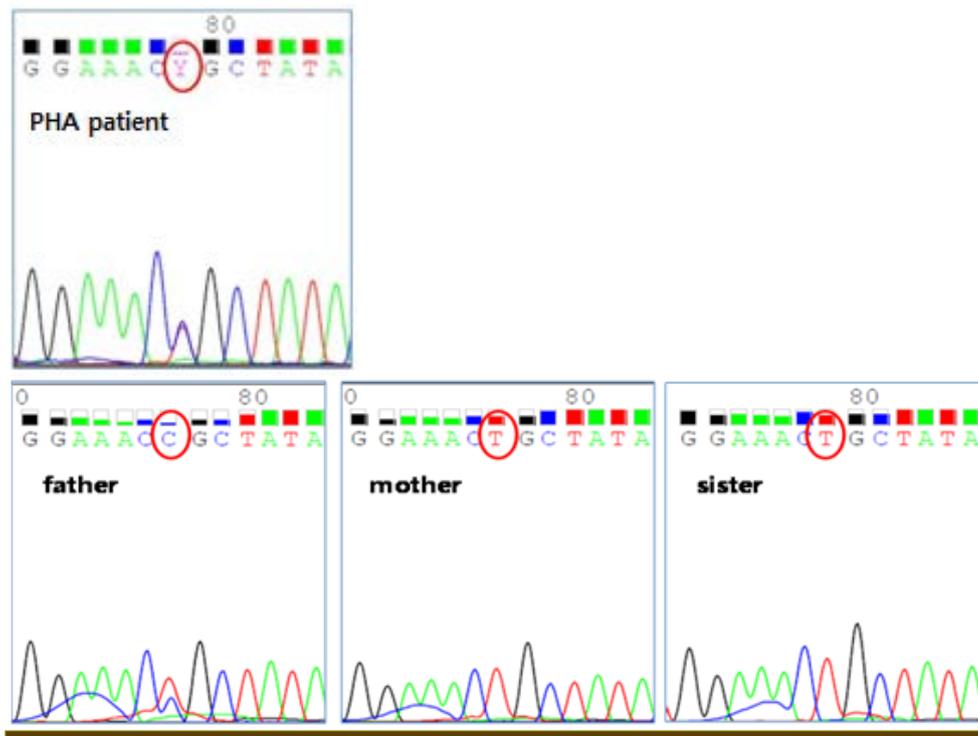


Fig. 1. Mutational analysis of *SCNN1A* showing a heterozygous mutation: Exon 5 region missense mutation: 913T→C. His father has same mutation but he was asymptomatic.

으로 혼동되어지지만 광물코르티코이드 치료에 반응이 없다[6]. 알도스테론은 혈중에 분비된 후 표적세포의 세포막을 투과한 뒤 세포질 내의 광물코르티코이드 수용체에 결합한다. 호르몬-수용체 복합체는 세포핵내로 이동하여 표적 유전자 부위에 부착하여 단백질질의 생산을 촉진한다. 알도스테론에 의해 생산된 단백질질은 세포막을 통한 나트륨 이동을 촉진하여 결과적으로 세포내로의 나트륨 재흡수와 함께 칼륨 및 수소 이온의 세포외로의 배출을 유발하며, 이러한 작용은 세포막에 존재하는 ENaC에 의해 이루어진다. 위와 같은 신호전달 과정 및 단백질질 작용 과정에서의 이상에 의해 1형 가성 저알도스테론증이 발생하게 된다. ENaC은 신단위위부, 대장, 침샘 및 땀샘과 호흡기 상피 등 주요 알도스테론 표적 기관 세포에 발현되어 있다[1, 4]. 상염색체열성유전형의 환자들은 신장 이외에도 땀과 침을 통한 염분 소실이 동반되며, 이러한 증상은 ENaC이 존재하는 신장 외 기관에서의 알도스테론 저항성에 기인한다[1, 4]. 다양한 형태의 광물코르티코이드 수용체 유전자 및 ENaC의 변이가 보고되고 있으며[10-17], 국내에서는 Lee [10] 등에 의해 광물코르티코이드 유전자의 변이가 발견되었고, ENaC 변이가 확인된 것은 본 보고가 첫번째 증례이다. ENaC의  $\alpha$  (SCNN1A),  $\beta$  (SCNN1B),  $\gamma$  (SCNN1G) 아단위를 암호화하는 유전자의 변이로 경상피나트륨 수송의 결함이 발생하면, 가성 저알도스테론증후증이 나타나게 된다[17]. 시간이 지나면서 증상이 호전되는 우성유전형과 달리 상염색체 열성유전형은 장기간 동안 염분 공급과 함께 양이온 교환수지의 투여가 필요하다[2]. 전신형 PHA1은 질환의 희소성 때문에 유전형-표현형의 연관성을 알기는 어렵지만 여러 증례 보고를 통해 임상양상과 유전자형을 확인할 수 있다. 현재까지 보고된 유전자 변이의 상당수는 non-missense mutation이며, 이는 단백질의 길이에 변화를 발생시키기 때문에 심한 표현형과 연관될 수 있다. missense mutation의 경우 단백질의 길이가 정상이기 때문에 아단위가 좀 더 기능적이며 경미한 표현형과 연관된다[11, 15, 16]. Xenopus system과 같은 검사들로 ENaC의 잔류 기능을 검사하면 임상적 중증도의 평가에 도움이 될 수 있다는 보고가 있었다[16]. 본 환자의 경우 유전자 검사상 SCNN1A gene에서 c.913T>C mutation을 확인할 수 있었고, SCNN1B, SCNN1G gene도 검사하였지만 정상이어서 또 다른 변이가 ENaC A gene의 deep intron, promoter region에 있거나 혹은 large deletion 등으로 통상의 PCR sequencing 법으로 발견되지 않았을 가능성이 있을 것으로 생각되었다. 가족검사상 환자의 아버지가 동일한 변이를 가지고 있었으나 환자의 어머니와 누나에게서 변이를 발견할 수 없었다. 그

려나 환자의 아버지가 무증상인 것으로 미루어서 환아에게는 발견되지 않은 또 하나의 변이가 있을 가능성이 매우 높고 아마도 어머니에게서 유전되었을 것으로 예측된다.

전신형 PHA 1은 염분소실로 인한 증상이 생후 첫 주에는 경미하지만 이후 탈수의 징후가 나타나게 된다. 증상 및 징후는 비특이적이며 수유가 잘 안되며 몸무게가 잘 늘지 않거나 구토, 설사 등이 있을 수 있다. 심한 경우에는 처지거나 경련, 체온 불안정, 심부정맥 등이 생길 수 있다. 환아는 전해질 불균형에 적응하여 고칼륨혈증에 비교적 내성이 있는 것으로 보여지며, 심부정맥이 나타나지 않기도 하지만[6] 급격히 악화되어 심정지가 발생하기도 한다[17]. 본 환자의 경우 심각한 고칼륨혈증으로 인하여 타원 및 본원에서 심장울동전환을 요하는 심실 빈맥이 2차례 발생하였다. 본 증례의 환아는 신장의 증상으로 과도한 발한 및 호흡기 증상, 피부 병변을 보였다. 두번째 심실 빈맥이 발생하기 전과 발생기간 중에 땀분비가 과다하게 일어나는 것을 관찰할 수 있었으며, 따라서 이러한 징후가 나타나면 심각한 전해질 불균형이 임박하였을 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 첫번째 심실 빈맥이 발생하기 전과 발생기간 중에 지루성 피부염과 유사한 병변을 환아로부터 관찰할 수 있었으며, 피부를 통한 염분 소실 증가가 외분비 기관에 염증을 일으킬 수 있으며 miliaria rubra-like 병변을 발생시킬 것으로 생각된다[6, 7]. 심각한 염분소실이 발생할 때 이러한 병변의 발생을 관찰할 수 있으며, 이러한 피부병변을 보이면 경고 징후로 간주하여 환아를 면밀히 관찰하여야 한다는 보고들이 있다[6, 17]. 호흡기 증상은 많은 보고에서 관찰되고 있으며 상피세포를 통한 이온화 전류의 장애로 폐포액이 과분비로 인한 기도 폐쇄로 인한 결과로 생각된다[6]. 본 증례에서도 추적 관찰 기간중 급성 모세기관지염으로 3차례 입원치료를 하였으며, 현재도 반복적인 호흡기 증상으로 응급실을 방문하고 있으며, 호흡기 증상이 지속되고 있는 상태이다.

전신형 PHA 1의 치료에 있어 영아 초기에는 특히 탈수와 고칼륨혈증에 의한 사망을 주의해야 한다[2, 18]. 이환된 환아는 평생에 걸쳐 의학적 도움과 장기적인 추적관찰이 필요하다. 급성기의 치료는 충분한 수액과 염분을 정맥으로 공급하고 고칼륨혈증에 대한 응급 치료와 양이온 교환수지를 투여하게 되며, 심정지와 같은 응급상황에 대비하여 투석과 같은 처치를 할 준비가 되어있어야 한다[6, 17]. 현재까지 추천되는 근거중심의 치료는 없으며, 경구 염분의 투여 용량은 환자의 상태에 따라 다양하고 일부에서 약물 복용을 위해 코위관이나 장루술이 필요하다[6]. 본 증례에서도 고용량의 염분과 양이온 교환수지를 복용하기 어

려왔기 때문에 코위관을 삽입하였으며 환아가 성장함에 따라 경구섭취가 가능하여 현재는 제거한 상태이다. 전신형 PHA 1에 이환된 환아는 자발적인 증상 호전 없이 평생에 걸쳐 경구 염분 치료를 필요로 하나 최근에 나이가 들에 따라 임상적 호전을 보여 염분치료를 중단할 수 있었던 증례들이 보고되는데, 이는 ENaC의 기능이 완전히 소실되지 않고 부분적으로 소실되는 경우이며, 주로 missense mutation 이나  $\beta$  혹은  $\gamma$  아단위를 암호화하는 유전자의 변이와 관련 있으며, 나이가 들에 따라 보상적으로 Na-Cl cotransporter 의 발현이 증가됨에 따라 가능한 것으로 생각된다[11-14, 19]. 하지만 Hanukoglu [20]는 연장아에서도 사망이 관찰되므로 경구 염분의 투여는 평생동안 지속되어야 한다고 주장하였다.

결론적으로 저자들은 신장 뿐 아니라 땀샘 및 호흡기, 피부 증상을 동반한 전신형 PHA 1을 경험하였으며, 유전자 검사상 ENaC  $\alpha$  gene (*SCNN1A* gene)에서 새로운 missense mutation 을 확인되었던 1례를 보고 하며, 본 질환은 신생아기에 사망을 초래할 수 있으므로, 전해질 이상을 보이면서 혈장 레닌활성도와 혈중 알도스테론이 상승된 신생아에서 본 질환을 의심하고 적절한 치료를 하는 것이 중요하며, 유전자 검사를 시행하면 확진 및 치료에 도움이 된다.

## 요약

전신형 PHA 1은 ENaC의  $\alpha$  (*SCNN1A*),  $\beta$  (*SCNN1B*),  $\gamma$  (*SCNN1G*) 아단위를 암호화하는 유전자의 변이로 경상피 나트륨 수송의 결함으로 발생하게 되며 신생아기에 생명을 위협하는 염분 소실, 고칼륨혈증, 대사성 산증이 발생하게 된다. 또한 신장 뿐 아니라 대장, 침샘, 땀샘 및 호흡기상 피 등의 다양한 표적 기관에서 전신적으로 알도스테론에 대한 저항성이 나타난다. 최근 전신형 PHA 1의 임상상과 유전자형 및 이환된 환아들의 장기 추적 결과에 대한 보고가 되고 있으나 질환의 희소성으로 임상 표현형을 설명하기는 어려운 실정이다. 저자들은 사망을 초래할 수 있는 심각한 전해질 이상을 보인 환아에서 PHA를 의심하여 염분 및 양이온 교환수지를 투여하여 효과적으로 전해질 교정이 되어 추적관찰 중이며, 유전자 검사를 통해 missense mutation을 나타낸 전신형 PHA1을 경험하였기에 보고하는 바이다.

## References

- Han SB, Lim CH, Lee KY, Kim JS, Kim WH, Uhm M. A Case of Pseudohypoaldosteronism Type I Diagnosed after Infancy. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:82-6.
- Geller DS. Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:513-20.
- Bonny O, Knoers N, Monnens L, Rossier BC. A novel mutation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel causes type 1 pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol* 2002;17:804-8.
- Marthinsen L, Kornfält R, Aili M, Andersson D, Westgren U, Schaedel C. Recurrent Pseudomonas bronchopneumonia and other symptoms as in cystic fibrosis in a child with type I pseudohypoaldosteronism. *Acta Paediatr* 1998;87:472-4.
- Martin J, Calduch L, Monteagudo C, Alonso V, Garcia L, Jorda E. Clinico-pathological analysis of the cutaneous lesions of a patient with type I pseudohypoaldosteronism. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2005; 19:377-9.
- Welzel M, Akin L, Büscher A, Güran T, Hauffa BP, Högl W, et al. Five novel mutations in the *SCNN1A* gene causing autosomal recessive pseudohypoaldosteronism type 1. *European Journal of Endocrinology* 2013;168:707-15.
- Urbatsch A, Paller AS. Pustular miliaria rubra: a specific cutaneous finding of type I pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Dermatol* 2002;19:317-9.
- Cheek DB, Perry JW. A salt wasting syndrome in infancy. *Arch Dis Child* 1958;33:252-6.
- Kwon YS, Shin HG, Ahn MS, Kim HB. A case of pseudohypoaldosteronism. *Journal of the Korean Pediatric Society* 1992; 35:984-8.
- Lee SE, Jung YH, Han KH, Lee HK, Kang HG, Ha IS, et al. A case of pseudohypoaldosteronism type 1 with a mutation in the mineralocorticoid receptor gene. *Korean J Pediatr* 2011; 54:90-3.
- Edelheit O, Hanukoglu I, Gizewska M, Kandemir N, Tenenbaum-Rakover Y, Yurdakök M, et al. Novel mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:547-53.
- Riepe FG, Van Bemmelen MX, Cachat F, Plendl H, Gautschi I, Krone N, et al. Revealing a subclinical salt-losing phenotype in heterozygous carriers of the novel S562P mutation in the  $\alpha$  subunit of the epithelial sodium channel. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:252-8.
- Hanukoglu A, Edelheit O, Shriki Y, Gizewska M, Dascal N, Hanukoglu I. Renin-aldosterone response, urinary Na/K ratio and growth in pseudohypoaldosteronism patients with mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2008;111:268-74.

- 14) Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Tajima T, Fujieda K, Kuribayashi E, et al. Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:228-32.
- 15) Silva N, Costa M, Silva A, Sá C, Martins S, Antunes A, et al. A case of systemic pseudohypoaldosteronism with a novel mutation in the SCNN1A gene. *Endocrinología y Nutrición* 2012.
- 16) Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Horm Res Paediatr* 2009;72:1-9.
- 17) Güran T, Değirmenci S, Bulut İK, Say A, Riepe FG, Güran Ö. Critical points in the management of pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:98.
- 18) Lee JE, Seo JW, Lee SJ. Two cases of pseudohypoaldosteronism type I. *Journal of the Korean Pediatric Society* 1994;37:122-8.
- 19) Dirlwanger M, Huser D, Zennaro M-C, Girardin E, Schild L, Schwitzgebel VM. A homozygous missense mutation in SCNN1A is responsible for a transient neonatal form of pseudohypoaldosteronism type 1. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2011;301:E467- E73.
- 20) Hanukoglu A, Hanukoglu I. Clinical improvement in patients with autosomal recessive pseudohypoaldosteronism and the necessity for salt supplementation. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14:518-9.