

Heritable forms of hypertension

V. Matti Vehaskari

Pediatr Nephrol 2009; 24: 1929-37

Se ha considerado desde hace mucho tiempo que la hipertensión (HA) en niños es, a diferencia de los adultos, frecuentemente secundaria a una etiología subyacente: enfermedad renal, renovascular, coartación de aorta, causas endocrinológicas como el feocromocitoma que, junto con la neurofibromatosis y la poliquistosis, pueden ser de presentación familiar. Hay un grupo de niños en que se sospecha una HA secundaria pero en los cuales no se puede determinar la etiología y quedan como hipertensiones primarias.

Se discute en este artículo un grupo de hipertensiones causadas por la mutación en un gene que se hereda por mecanismo mendeliano, cuya frecuencia viene aumentando en la medida que se reconocen y plantean como diagnóstico diferencial en todos los niños con HA.

Estas HA de herencia monogénica tienen dos rasgos en común:

- a) Reabsorción aumentada de sodio (Na) en el túbulo distal y por ende de agua lo que determina una hipervolemia que está involucrada en la causa de la HA.
- b) Supresión de renina siempre presente.

Estas alteraciones con exceso de reabsorción de Na y de HA pueden ser divididas en:

- 1) Alteraciones primarias del nefrón distal: células del tubo contorneado distal y del tubo colector.
- 2) Alteraciones primarias de las glándulas suprarrenales

1) Alteraciones del nefrón distal

a) **Síndrome de Liddle:** es de herencia autosómica dominante, sería la causa más frecuente de HA de herencia monogénica. Hay un aumento de los canales de Na funcionantes en la membrana de los túbulos, aumento de la reabsorción de Na y aumento de la secreción de potasio y alcalosis metabólica.

La HA frecuentemente comienza en la niñez pero puede ser asintomática y no detectarse hasta la edad adulta. Hay una supresión marcada de renina y aldosterona. El tratamiento consiste en dieta pobre en Na que puede ser suficiente; en los demás casos se asocian agentes que inhiben los canales de Na del colector como

el amiloride o triamtirene. Los pacientes que no se tratan tendrán una mayor morbimortalidad cardiovascular.

b) **Síndrome de Gordon:** también de herencia autosómica dominante; la HA en general no se manifiesta hasta la edad adulta.

Hay una reabsorción aumentada de Na pero una inhibición de la secreción de K lo que produce una acidosis hiperpotasémica. La renina está suprimida pero la aldosterona está normal o elevada lo que se explica por la estimulación de esta última por los niveles elevados de K. Las alteraciones metabólicas no están siempre presentes; en otros casos éstas pueden preceder la instalación de la HA.

Responde a bajas dosis de tiazídicos que inhiben los canales de Na del contorneado distal.

c) **Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides:** trastorno autosómico recesivo poco frecuente. El trastorno afecta una enzima que transforma el cortisol en metabolitos inactivos (11HD2). Los receptores mineralocorticoides de los túbulos son los que regulan los canales del sodio, tanto los del contorneado distal, tiazida sensibles, como los del colector, amiloride sensibles. Estos receptores no saben discriminar entre la aldosterona y el cortisol. Si hay un defecto de metabolización del cortisol éste estimula los receptores mineralocorticoides con un aumento de reabsorción de Na y secreción de K.

La renina como en todos estos trastornos estará suprimida y la aldosterona disminuida. En orina se observará una anormal relación entre los metabolitos del cortisol: tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisona. El fenotipo puede variar desde formas severas con bajo peso al nacer, falla de crecimiento, alcalosis hipopotasémica con temprana repercusión cardiovascular y sobre el SNC hasta formas más leves que se manifiestan en el adulto. En estos pacientes pueden no encontrarse las alteraciones de dosificaciones de los metabolitos urinarios lo que hace el diagnóstico muy dificultoso, excepto por tests genéticos.

Estos casos pueden acompañarse de hipercalcemia y nefrocalcinosis de patogenia no aclarada.

2) Alteraciones suprarrenales

a) **Hiperaldosteronismo familiar corregible con glucocorticoides (tipo I).**

Herencia autosómica dominante.

Las suprarrenales secretan aldosterona en la zona glomerulosa bajo el estímulo de la angiotensina II y cortisol en la zona fasciculada bajo el control de la ACTH. Las enzimas incriminadas en esta síntesis son la aldosterona sintetasa y la 11 β hidroxilasa. Los genes reguladores correspondientes están adyacentes en el cromosoma 8. En esta afección habría una alteración génica por la cual se produciría aldosterona por estímulo de la ACTH independiente de la renina y del balance de Na. Además se producen dos esteroides con acción mineralocorticoidea en la zona fasciculada bajo el estímulo de la aldosterona sintetasa: 18 oxocortisol y 18 hidroxicortisol. Los elevados niveles de mineralocorticoides estimulan los receptores mineralocorticoideos del nefron distal con el consiguiente aumento de reabsorción de Na y secreción de potasio.

La mayoría de los afectados desarrollan HA en la niñez o aun en lactantes con alta morbilidad cardiovascular. Hay formas más leves con HA en la adolescencia.

La mitad presentan solamente hipokalemia y alcalosis. La renina está suprimida pero los valores de aldosterona están elevados, el 18 oxocortisol está elevado. El test de supresión con dexametasona diferencia esta entidad del hiperaldosteronismo primario. El estudio genético facilita el diagnóstico.

El tratamiento con bajas dosis de prednisona 2,5-5mg en adultos suprime la producción de mineralocorticoides dependiente de ACTH. El tratamiento con inhibidores de los receptores de los mineralocorticoides es una alternativa, solos o asociados a prednisona.

b) Hiperaldosteronismo familiar tipo II. Es de herencia autosómica dominante en la que habría una mutación genética a nivel del cromosoma 7. Hay una hiperproducción de aldosterona que no es supresible por dexametasona. Es indiferenciable del hiperaldosteronismo primario no familiar. Los antecedentes familiares de HA y/o adenoma o hiperplasia adrenal familiar serían los elementos orientadores ya que aún no se puede hacer diagnóstico genético. La HA puede verse en adolescentes pero sería más frecuente en adultos. El perfil de supresión de renina y de elevación de aldosterona harían el diagnóstico.

c) Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC): Hay dos tipos de HSC con acumulación excesiva de mineralocorticoides: defectos en la 11hidroxilasa y de la 17hidroxilasa. Estos pacientes tendrán genitales ambiguos y HA. La HA responde a antagonistas de los receptores de

los mineralocorticoides: espironolactona. Los estudios hormonales hacen el diagnóstico.

Se destaca que la forma más frecuente de HSC, el defecto de la 21 hidroxilasa cursa con pérdida de sal y no con HA.

d) Resistencia familiar a los glucocorticoides: habría una resistencia familiar de los receptores de los glucocorticoides, lo que llevaría a una excesiva producción de cortisol y andrógenos que sobrepasaría la capacidad enzimática de su metabolización. Se estimularían los receptores tubulares de mineralocorticoides con excesiva reabsorción de Na. Las formas severas son incompatibles con la vida. Estos niños tienen elevados niveles de cortisol pero sin Cushing. La HA responde al bloqueo de los receptores mineralocorticoideos (espironolactona).

Si bien la real prevalencia de este grupo de trastornos no se conoce, muchos de ellos son más frecuentes de lo que previamente se estimaba.

El examen de mayor utilidad en estos casos es la determinación, antes de iniciar el tratamiento, de la renina plasmática. La hipervolemia generada por la reabsorción aumentada de Na suprime el sistema renina angiotensina en todas estas afecciones. La aldosterona estará suprimida en algunas afecciones y en otras estará normal o aumentada como ya se analizó.

Las alteraciones electrolíticas y ácido base no son constantes y por lo tanto su ausencia no puede descartar estas HA secundarias.

Los antecedentes familiares a veces pueden confundir, dado la alta prevalencia de la HA esencial en adolescentes y adultos.

No debe esperarse que estas patologías ocasionen siempre HA severas, pueden ser leves o moderadas.

Cada vez se dispone mas de los tests genéticos para la determinación de las mutaciones que causan estas HA hereditarias.

Sin embargo en algunos pacientes, aún en aquellos centros que disponen de los tests genéticos, sólo podrá hacerse un diagnóstico presuntivo basado en la clínica, hallazgos de laboratorio y respuesta a agentes farmacológicos específicos.

Si bien estas afecciones no son muy frecuentes, estar advertidos acerca de su existencia es importante ya que de esta manera progresaremos en el diagnóstico y tratamiento de la HA.

Se enfatiza en este artículo la jerarquía, a veces menospreciada, de la determinación de la reninemia antes de iniciar la terapéutica de la HA. La supresión de la renina es el elemento constante en todo este grupo, acom-

pañada en muchas oportunidades de una disminución de la aldosterona.

Todo ello nos conduce a en primer lugar a insistir en el control de la PA en el niño, HA asintomáticas pueden traducir enfermedades importantes con repercusión cardiovascular, neurológica y renal si no se diagnostican tempranamente.

Una vez diagnosticada la HA, el estudio del medio interno y el sistema renina angiotensina aldosterona nos

puede orientar en el diagnóstico. Los antecedentes familiares deben valorarse, no sólo para el diagnóstico de HA esencial sino para pesquisar otras situaciones hereditarias que requerirán de medidas terapéuticas diferentes, según el caso, y para la orientación diagnóstica en otros familiares.

Es importante realizar el planteo de estas afecciones antes de catalogar una HA como esencial en el niño en los casos de observarse una supresión de la reninemia.

Dra. Marina Caggiani
Ex Prof. Adjunto de Pediatría.
Docente Honorario especializado de UDELAR

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**
