

El aporte de la biología molecular al conocimiento de la hipertensión arterial genética

La aplicación de técnicas de biología molecular a la medicina ha permitido definir las alteraciones de las proteínas que configuran canales, transportadores y bombas en las células del epitelio tubular. Además, el hallazgo del gen mutado y su ubicación en el genoma, hace posible su secuenciación y la definición de las distintas mutaciones que se asocian con determinados fenotipos funcionales. Estos conocimientos han cambiado la conceptualización nosológica de procesos que se presentaban clínicamente como alteraciones hidroelectrolíticas y de la tensión arterial^{1, 2}.

El enfoque diagnóstico del niño con hipertensión arterial debe agregar a la búsqueda de las alteraciones vasculares y parenquimatosas renales —que siguen siendo la causa más frecuente de hipertensión secundaria— la presencia de enfermedades que se manifiestan por un estado de expansión del volumen intravascular generado por una reabsorción aumentada del sodio. El método más sencillo es la medición de la actividad de la renina plasmática, que debe encontrarse baja en relación a la ingesta de sodio. Debido a que estas entidades se manifiestan como si existiera un exceso de aldosterona, también debe determinarse el nivel de potasio sérico.

Estas enfermedades presentan frecuentemente deterioro del crecimiento, por lo que, además, debe prestarse especial atención a los controles de presión arterial y a las determinaciones electrolíticas en los pacientes en los que se detecta mala progresión de talla y peso.

En niños hipertensos con renina baja que no muestran alteraciones genitales, se han detectado 3 alteraciones genéticas que presentan un fenotipo clínico parecido, pero que comprometen proteínas diferentes³.

1. El aldosteronismo supresible por glucocorticoides (ASG), autosómico dominante, se caracteriza por la síntesis ectópica de aldosterona en la zona fasciculata de la suprarrenal.

La anomalía genética es un crossover desigual entre los genes que codifican la 11Beta-hidroxilasa y la sintetasa de la aldosterona. La quimera resultante fusiona los elementos regulatorios de la primera con los codificadores de la segunda. Por lo tanto, la producción de aldosterona es regulada por la ACTH⁴. El uso de dosis adecuadas de glucocorticoides puede corregir la hipertensión y la hipokalemia, sin embargo, debido a sus efectos colaterales, se indica espironolactona para el tratamiento prolongado.

2. El exceso aparente de mineralocorticoides (EAM), autosómico recesivo, presenta todos los efectos de los mineralocorticoides con bajos niveles de aldosterona plasmática y de excreción de aldosterona urinaria. El defecto molecular es el déficit de la 11Beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, enzima responsable de la conversión de cortisol a cortisona. La enzima presente en el riñón es la isozima II y el gen que la codifica (HSD11K) está localizado en el cromosoma 16⁵. Debido a que el receptor de la aldosterona puede ser estimulado por el cortisol, al aumentar los niveles intracelulares del mismo se estimula la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Estos pacientes se comportan como un hiperaldosteronismo primario con bajos niveles de aldosterona. La determinación de los niveles urinarios de los tetrahydroderivados del cortisol y la cortisona, permite, al mostrar un incremento de la relación entre los primeros y los segundos, diagnosticar esta entidad. El tratamiento fisiopatológico debiera ser un bloqueante del receptor de la aldosterona; sin embargo, las dosis que se requieren son muy elevadas, y los pacientes pueden ser mejor controlados con bloqueantes del canal epitelial de Na como el amiloride.

3. La enfermedad de Liddle es producida por una alteración del canal epitelial de Na presente en la cara apical de las células epiteliales del túbulo colector. Las mutaciones del gen (cromosoma 16) que codifica las 3 subunidades que constituyen dicho canal⁶ producen un déficit en el período de cierre del mismo, lo que lleva a una reabsorción aumentada de Na con expansión del LEC, aumento de la excreción de K e hipokalemia, supresión del sistema renina aldosterona y alcalosis metabólica (pseudoaldosteronismo). La administración de bloqueantes del canal de Na (triamtiren y amiloride) produce una respuesta dramática con corrección en poco tiempo de las alteraciones hidroelectrolíticas y de la hipertensión arterial.

Si bien las determinaciones de esteroides urinarios (por ej., los tetrahydroderivados del cortisol y la cortisona, que en el caso del EAM presentan un aumento importante de su relación) y las respuestas al tratamiento de prueba –el ASG responde a glucocorticoides, el EAM a bloqueantes del receptor de la aldosterona y la enfermedad de Liddle a los diuréticos que bloquean el canal epitelial de Na– permiten aproximar fuertemente el diagnóstico, la única forma de certificarlo es por la secuenciación de los genes alterados. Más aún, la realización de estos estudios de genética molecular permitirá probablemente llegar a establecer el conocimiento de otras enfermedades asociadas a otras mutaciones facilitadoras o supresoras de la función de las proteínas de transporte.

La prevalencia de estas entidades no es conocida con exactitud, probablemente debido a su baja frecuencia. Es probable que la mayor accesibilidad de estudios moleculares permita diagnosticar un mayor número de pacientes. De todas maneras, el tratamiento adecuado a un mejor diagnóstico suele ser efectivo y modifica el pronóstico. Esto hace valioso el conocimiento por el médico clínico de sus formas de presentación y su perfil fisiopatológico.

Horacio A. Repetto

Hospital Nacional Alejandro Posadas,
Haedo, Provincia de Buenos Aires

1. Kone BC. Molecular approaches to renal physiology and therapeutics. *Seminars Nephrol* 1998; 18: 102-21.
2. Goodyear P, Kashtan C. The genetic basis of pediatric renal disease. *Seminars Nephrol* 1998; 18: 244-55.
3. Yiu VWY, Dluhy RP, Lifton RP, Guay-Woodford LM. Low peripheral plasma renin activity as a critical marker in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 343-6.
4. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid remediable aldosteronism: diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60: 48-51.
5. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11beta hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Gen* 1995; 10: 394-9.
6. Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-7.