

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Monogenetische Formen der Hypertonie

Schwarz C

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2014; 18

(3), 94-96

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Monogenetische Formen der Hypertonie

C. Schwarz

Kurzfassung: Monogenetische Hypertonien sind seltene Erkrankungen im Erwachsenenalter. Sie werden vor allem durch Störungen der Regulation der renalen Natriumelimination verursacht. Neben der Familienanamnese sind ein früher Erkrankungsbeginn sowie typische Veränderungen des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes am auffälligsten. Weiters präsentieren sich diese Patienten oft mit therapierefraktären Hypertonien und Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Haushaltes. Die korrekte Diagnostik ist nicht nur entscheidend für die adäquate Therapie, sondern auch zur genetischen Beratung der Betroffenen. Die rezenten Erkenntnisse aus der Forschung

zu monogenetischen Formen der Hypertonie haben zu einem besseren Verständnis des Blutdruckregulationssystems des Menschen, aber auch der primären Hypertonie beigetragen.

Schlüsselwörter: Monogenetik, Hypertonie, Aldosteron, Kalium, Vererbung, Natriumhaushalt

Abstract: Monogenetic Forms of Hypertension. Monogenetic forms of hypertension are rare disorders in adults. The reasons behind the diseases are severe disturbances in renal sodium handling. A positive family history, early on-

set of hypertension, and disturbances in acid base and potassium metabolism are typical features. Furthermore, patients present with intractable hypertension and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system. A correct diagnosis is necessary for adequate treatment and for genetic counselling. Recent scientific publications on monogenetic hypertension have great impact on our understanding of blood pressure regulation and the development of essential hypertension as well. **J Hypertonie 2014; 18 (3): 94–6.**

Key words: monogenetic, hypertension, aldosterone, potassium, inheritance, sodium handling

■ Einleitung

Monogenetische Formen der Hypertonien sind sehr seltene Erkrankungen, aber dennoch von großer Relevanz für den Internisten. Sie erklären einerseits mögliche pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung der essenziellen Hypertonie und sind andererseits Hypertonieformen, an die vor allem bei jüngeren Patienten mit positiver Familienanamnese gedacht werden sollte. *Per definitionem* sind monogenetische Formen der Hypertonie durch eine singuläre Mutation eines Gens erklärbar, während der genetische Hintergrund der primären Hypertonie als multigenetisch einzustufen ist [1].

Diese Übersichtsarbeit soll die Pathophysiologie, Diagnose und Therapiemöglichkeiten der häufigsten Formen der monogenetischen Hypertonien darstellen. Es wird der Schwerpunkt dabei auf die renal bedingten Formen gelegt und auf die adrenalen Formen nur kurz eingegangen.

Klinisch treten die monogenetischen Hypertonien nicht unbedingt schon im Kindesalter auf, sondern manifestieren sich oft erst im Erwachsenenalter. Die klinische Manifestation der genetischen Erkrankung (Phänotyp), in diesem Fall das Ausmaß der Hypertonie oder der Elektrolytverschiebungen, kann auch innerhalb der Familie erheblich schwanken. Umweltfaktoren, wie die Salzzufuhr, die Art und Lokalisation der Mutation sowie die Gegenregulationskapazität des Körpers, bestimmen den Phänotyp. Nachdem 30–40 % der primären Hypertonie durch den Genotyp bestimmt werden, ist leicht verständlich, dass zusätzliche Mutationen oder Polymorphismen an anderen Genen ebenfalls den Phänotyp beeinflussen [2].

■ Physiologie der renalen Blutdruckregulation

Der systemische Blutdruck wird durch die renale Salzelimination und die Ausschüttung von Renin beeinflusst. Die für die

Eingelangt am 2. März 2014; angenommen am 4. Mai 2014

Aus der Abteilung für Innere Medizin I, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christoph Schwarz, Abteilung für Innere Medizin I, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr, A-4400 Steyr, Sierninger Straße 170; E-Mail: christoph.schwarz@gespag.at

monogenetischen Hypertonieformen relevanten renalen Störungen betreffen die renale Salzausscheidung durch Mutationen an verschiedenen Natriumtransportern am Tubulusapparat. Obwohl in den proximalen Tubulusabschnitten > 65 % der glomerulär filtrierten Menge an Natrium resorbiert wird, sind vor allem die distalen Abschnitte, welche zur Feinadjustierung der Salzelimination dienen, prädisponiert, im Zusammenhang mit Hypertonien zu stehen (Abb. 1). Neben dem epithelialen Natrium-Kanal- (ENaC) und dem NaCl-Kotransporter (NCC) kann auch der Mineralokortikoidrezeptor (MR) durch Mutationen in seiner Funktion beeinträchtigt sein [3].

■ Renale Formen der monogenetischen Hypertonien

Liddle-Syndrom

Diese autosomal dominant vererbte Form der Hypertonie ist durch eine Mutation der β - oder γ -Einheit des ENaC bedingt. Diese Mutation beeinflusst die Internalisierung oder Öff-

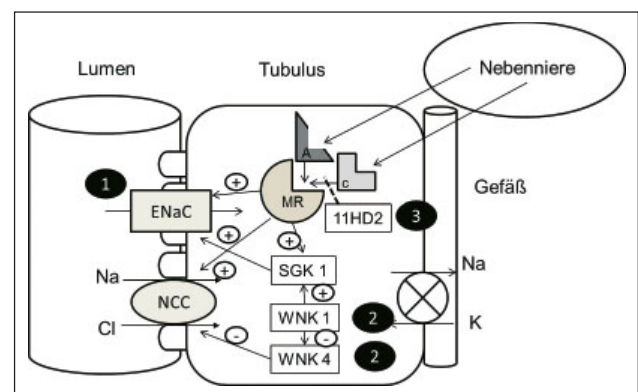


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des distalen Tubulusapparates (distale Tubulusepithelzellen sowie Zellen des Sammelrohres). Der dominante Salztransporter im distalen Tubulus ist der NCC (Natrium-Chlorid-Kotransporter oder thiazidsensitive NaCl-Transporter), am Sammelrohr der ENaC (epithelialer Natriumtransporter oder amiloridsensitiver Natriumtransporter).

A: Aldosteron; C: Cortisol; 11HD2: 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ II; MR: Mineralokortikoidrezeptor; SGK1: Glukokortikoid-induzierbare Proteinkinase 1; WNK 1 und 2: *with no lysine* (K) Serin/Threonin-Kinase; Na: Natrium; Cl: Chlorid; K: Kalium; +: Aktivierung; -: Inhibierung

1: Mutation am ENaC = Liddle-Syndrom; 2: Mutation an WNK 1 oder 4 = familiäre hyperkaliämische Hypertonie; 3: Inaktive 11HD2 bei *apparent mineralocorticoid excess*. Mod. nach [1].

nungswahrscheinlichkeit des Transporters, was letztendlich eine vermehrte Aktivität des Transporters (*Gain-of-function-Mutation*) bedeutet. Diese bewirkt über eine vermehrte Natriumretention eine Volumenexpansion und eine Hypertonie [4]. Der häufigste Phänotyp präsentiert sich mit einer milden Hypertonie ab der Jugend. Aufgrund der zusätzlichen Funktion des ENaC in der Regulation des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes präsentieren sich die Patienten auch häufig mit einer Hypokaliämie und milden metabolischen Alkalose. Sowohl Renin als auch Aldosteron sind aufgrund der Volumenexpansion supprimiert.

Die Therapie besteht aus einer strengen Kochsalzrestriktion und der Gabe von Amilorid oder Triamteren, welche beide selektiv den ENaC inhibieren. Mineralokortikoid-Antagonisten sind hingegen wirkungslos [1].

Mithilfe von *Single Nucleotide Polymorphism-* (SNP-) Analysen konnte bereits gezeigt werden, dass genetische Varianten (Polymorphismen) des ENaC ebenfalls mit dem Auftreten von salzsensitiven Hypertonien assoziiert sind [5].

Eine *Loss-of-function-Mutation* des ENaC führt zu einem schweren renalen Salzverlust mit Hypotonie und Hyperkaliämie und ist als autosomal rezessive Form des Pseudohypoaldosteronismus Typ I beschrieben worden.

Familiäre hyperkaliämische Hypertonie (Pseudohypoaldosteronismus Typ II, Gordon-Syndrom)

Bei dieser sehr seltenen, autosomal dominant vererbten Form der Hypertonie wurde ursprünglich eine direkte Mutation am NCCT vermutet, da bereits sehr früh erkannt wurde, dass Thiaziddiuretika, welche den NCCT inhibieren, eine effektive Therapie darstellen. Insgesamt sind derzeit 4 Gene bekannt, die einen ähnlichen Phänotyp induzieren (aber nur 2 Mutationen wurden bislang beschrieben). Die Mutationen betreffen dabei nicht den NCCT direkt, sondern dessen Regulatorgene WNK 1 und WNK 4. Während es bei WNK 1 zu einer *Gain-of-function-Mutation* kommt, löst bei WNK 4 eine *Loss-of-function-Mutation* eine Aktivierung des NCCT aus [6].

Der Phänotyp präsentiert sich mit einer Hypertonie oft erst ab dem Erwachsenenalter. Wiederum sind zusätzlich mit einer Hyperkaliämie und milden metabolischen Azidose Abweichungen des Elektrolythaushaltes zu erwarten. Die Plasma-Renin-Aktivität ist vermindert, das Aldosteron im Blut normal oder vermindert, auf jeden Fall inadäquat niedrig in Relation zur vorhandenen Hyperkaliämie. Die effektivste Therapie besteht in der Gabe eines Thiaziddiuretikums [1].

Der Phänotyp ähnelt einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus, wie er oft bei Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden kann. Auch die Therapie mit Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A kann über eine NCCT-Aktivierung eine Hypertonie induzieren [7].

Ist hingegen eine *Loss-of-function-Mutation* des NCCT vorhanden, so präsentieren sich die Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten und Hypokaliämie, dem Gitelman-Syndrom.

Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)

Der AME ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welche durch eine Mutation der 11- β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ II bedingt ist. Dieses Enzym ist lokalisiert am Mineralokortikoidrezeptor (MR). Es verhindert die Ankopplung des in deutlich höherer Konzentration zirkulierenden Kortisols am MR, indem es Kortisol in Kortison umwandelt. Ein Defekt des Enzyms lässt Kortisol genauso wie Aldosteron am MR binden und diesen aktivieren [8].

Neben der Hypertonie präsentieren sich diese Patienten mit Hypokaliämie, einer metabolischen Alkalose und Harnkonzentrationsstörungen. Die Hypertonie kann als schwere Hypertonie im frühen Kindesalter, aber auch als milde Hypertonie im Erwachsenenalter auftreten. Auch die Elektrolytstörungen sind oft sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Zusätzlich werden eine Hyperkalziurie und Nephrokalzinose sowie verminderte Spiegel von Aldosteron und Renin im Blut beobachtet. Im Harn zeigt sich eine typische Verschiebung von Kortisol bzw. dessen Abbauprodukten. Die Summe von Tetrahydrokortisol + Allo-Tetrahydrokortisol dividiert durch die Konzentration von Tetrahydrokortisol ist bei AME deutlich erhöht [9].

Die Therapie besteht neben der Gabe von Aldosteronantagonisten (auch Eplerenon) in einer strengen Salzrestriktion und einer Kaliumsubstitution. Zusätzlich kann die Gabe von Amilorid (bei schwerer Hypokaliämie) oder eines Thiazids (zur Therapie der Hyperkalziurie) notwendig sein [1].

Auch die reichliche Zufuhr von Lakritze kann über dessen Inhaltsstoff Glycyrrhetinsäure die Inhibition der 11- β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase zur Folge haben und somit einen ähnlichen Phänotyp bedingen [10].

Hypertension Exacerbated by Pregnancy

Diese nicht nur auf Frauen beschränkte *Gain-of-function-Mutation* des Mineralokortikoidrezeptors wird autosomal dominant vererbt und tritt extrem selten auf. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung oft nur in der Schwangerschaft. Durch die Mutation des MR können auch andere Steroidhormone wie Kortisol, aber auch Progesteron, am MR binden und diesen aktivieren. Da die Progesteronspiegel während der Schwangerschaft um das 100–1000-Fache ansteigen, sind Blutdruckentgleisungen in dieser Situation erklärbar. Ein weiteres Charakteristikum ist, dass die Verabreichung von Spironolacton ebenfalls zu einer MR-Stimulation führt und damit den Blutdruck massiv erhöhen kann [11].

Die Therapie besteht in einer Salzrestriktion, Thiazide und Amilorid sind ebenfalls wirksam [1].

■ Adrenale Formen der monogenetischen Hypertonie

Glucocorticoid-remediable Aldosteronism (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I [FH I])

In der Nebenniere wird in der Zona glomerulosa unter Kontrolle von Angiotensin II Aldosteron, in der Zona fasciculata unter der Kontrolle von ACTH Kortisol produziert. Die Schlüsselenzyme für diesen Mechanismus sind die 11- β -Hydroxylase

Tabelle 1: Differenzialdiagnose der wichtigsten Formen monogenetischer Hypertonien. Mod. nach [1].

Erkrankung	Vererbung	Alter	Kalium	PRA	Aldo	MR-A-Therapie
Liddle-Syndrom	AD	K, E	N oder ↓	↓	↓	Nicht wirksam
Gordon-Syndrom	AD	E (K)	N oder ↑	↓	N oder ↑	Nicht wirksam
AME	AR	S, K, E	↓	↓	↓	Wirksam
H-P	AD	K, E	N oder ↓	↓	↓	Erhöht RR
GRA	AD	S, K	N oder ↓	↓	↑ oder N	Wirksam
FH II	AR/AD	S	N oder ↓	↓	↑	Wirksam

AME: *Apparent mineralocorticoid excess*; H-P: *Hypertension exacerbated by pregnancy*; GRA: *Glucocorticoid-remediable aldosteronism*; FH II: familiärer Hyperaldosteronismus Typ II; AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv; K: Kindesalter; E: Erwachsenenalter; S: Säuglingsalter, frühe Kindheit; N: normal; ↓: vermindert; ↑: erhöht; PRA: Plasma-Renin-Aktivität; Aldo: Aldosteronkonzentration; MR-A: Ansprechen auf Mineralokortikoid-Antagonisten.

für Kortisol bzw. die Aldosteronsynthetase für Aldosteron. Beide Enzyme sind in unmittelbarer Nähe am Chromosom 8 kodiert und bei der FH I fusioniert die ACTH-Promotorregion mit dem Aldosteronsynthetasegen. Es kommt damit auch zu einer ACTH-abhängigen Stimulation von Aldosteron und damit zu einer Hypertonie. Durch die Gabe von Glukokortikoiden wird die Produktion von ACTH gehemmt und damit die ACTH-abhängige Aldosteronproduktion inhibiert. Zusätzlich können Aldosteronantagonisten als Therapie angewendet werden.

Die Folge der Mutation ist ein Bluthochdruck ab der Kindheit, wobei auch milde Formen auftreten, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden [1].

Familiärer Hyperaldosteronismus Typ II

Wie bei der FH I führt ein Mineralokortikoidexzess zur Hypertonie, diese ist aber durch Dexamethason nicht supprimierbar. Diese autosomal dominant vererbte Form der Hypertonie lässt eine monogenetische Erkrankung vermuten, obwohl das Gen bislang nicht identifiziert wurde.

Es kommt zu einer Hypertonie, welche sich erst im Erwachsenenalter manifestiert. Viele der Patienten zeigen eine Nebennierenrindenhypertrophie, seltener ein Adenom. Der Phänotyp lässt sich nicht von einem primären Hyperaldosteronismus unterscheiden, einzig die positive Familienanamnese gibt einen Hinweis auf die Erkrankung. Es wird dennoch vermutet, dass der FH II wahrscheinlich die häufigste Form der vererbten Hypertonie bei Erwachsenen darstellt [12].

Zusammenfassung

Neben der positiven Familienanamnese ist auch das Auftreten einer Hypertonie in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter typisch. Zusätzlich können Störungen des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes Hinweise geben. Während die Plasma-Renin-Aktivität zumeist vermindert ist, kann das Serum-Aldosteron normal oder erniedrigt sein. Auch ein ungewöhnlich starkes oder fehlendes Therapieansprechen auf die Blockade des MR (Spironolacton), des NCCT (Thiazid) oder des ENaC (Amilorid) kann darauf aufmerksam machen. In jenen

Fällen sollte man sich bei Erhebung der Familienanamnese bewusst sein, dass die genetische Penetranz sehr unterschiedlich sein kann. Tabelle 1 gibt Hinweise zur Differenzialdiagnose der wichtigsten Formen der monogenetischen Hypertonie.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1929–37.
2. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545–51.
3. Wadei HM, Textor SC. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 602–9.
4. Schild L, Rossier BC. Liddle's Syndrome. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, et al (eds). *Genetic Diseases of the Kidney*. Elsevier, Burlington, MA, 2009; 281–9.
5. Zhao Q, Gu D, Hixson JE, et al.; Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Collaborative Research Group. Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: The GenSalt study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 375–80.
6. Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, et al. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 605–14.
7. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011; 17: 1304–9.
8. Wilson RC, Krozowski ZS, Li K, et al. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2263–6.
9. White P. The syndrome of apparent mineralocorticoid excess. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, et al (eds). *Genetic Diseases of the Kidney*. Elsevier, Burlington, MA, 2009; 291–300.
10. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821–4.
11. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289: 119–23.
12. Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 2000; 37: 831–5.

PD Dr. Christoph Schwarz

Medizinstudium in Wien, Promotion 2000. Ausbildung im Fach Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. 2008 Habilitation für das Fach Innere Medizin. Seit 2009 Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzfach Nephrologie. 2006–2011 Innere Medizin, Nephrologie, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz. 2011–2013 Innere Medizin, Nephrologie, Medizinische Universität Graz. Seit 2013 Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)