

# Genes e hipertensión arterial: son útiles en el manejo del paciente hipertenso ?

Dra. Beatriz Grunfeld

Hipertensión Arterial

Hospital de Niños “Ricardo Gutierrez”

# HIPERTENSIONES MONOGÉNICAS:

- RAREZA.....
- GENES.

# HIPERTENSIONES MONOGÉNICAS:

RAREZA.....%?

40.000.000 (INDEC), la mitad adultos

35% de población adulta es hipertensa

FENILCETONURIA: 0.01 %

4000 HIPERTENSIONES  
MONOGENICAS

HIPOTIROIDISMO 1/4000 0.025%

FENILCETONURIA 1/10000 0.01%

HIPERTENSIÓN 1/100 1% !!!

# HIPERTENSIONES MONOGÉNICAS:

RAREZA..... RAREZA

- GENES.

# HIPERTENSIONES MONOGÉNICAS:

## GENES

TOMA DE DECISIÓN MÉDICA

ENTERARSE DE UN MAL PRONÓSTICO?

COSTO ESTUDIO GENÉTICO VS COSTO MAL TRATAMIENTO

CONSENTIMIENTO INFORMADO OBLIGATORIO

DESCONOCIMIENTO

# FRANCO (11 años)

Derivado por posible FEOCROMOCITOMA

Hipertensión , sudoración, dolor en pecho y cefaleas

Estudios bioquímicos normales

Imágenes normales (ECOGRAFIAS. ECODOPPLER)

IMBG dudoso POSITIVO

VALLEJOS 821 ANTERIOR



VALLEJOS 820 ANTERIOR



VALLEJOS 824 ANT



VALLEJOS 823 POST



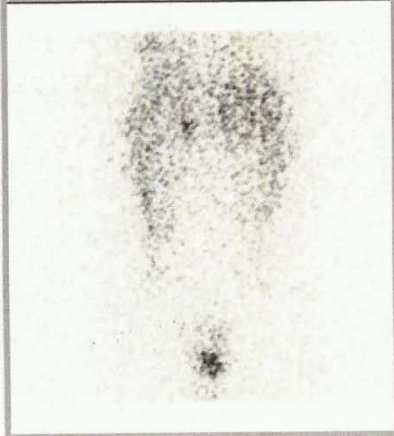
Fecha: 2011.12.14 13:09:39  
MR#337591  
HOSPITAL AUBRAL  
MEDICINA NUCLEAR



VALLEJOS 822 TORAX POSTERIOR



VALLEJOS 090 72HS ABD PA

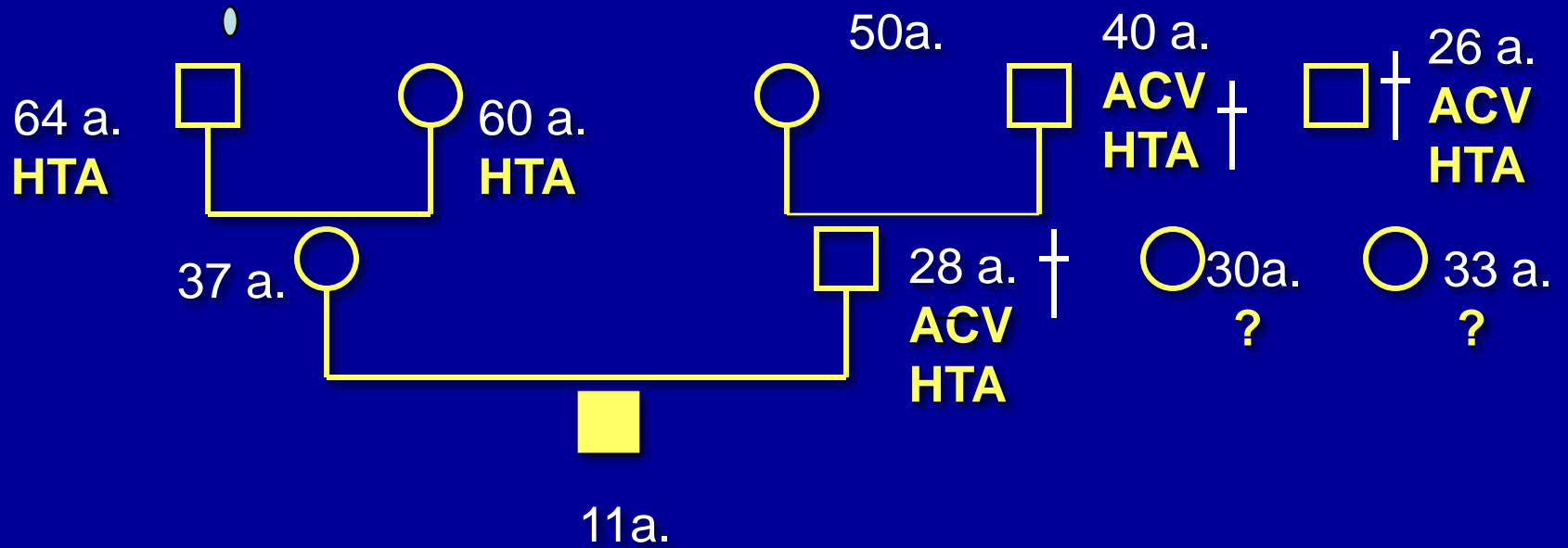


VALLEJOS 093 71 DIA





# Franco V.



# MAPA sin medicación

DÍA

PS 129 mmHg

PD 80 mmHg

FC 81 x min

Plo 95 127/81 mmHg

Carga Sistólica 60%

NOCHE

PS 125 mmHg

PD 73 mmHg

FC 73 x min

111/66 mmHg

100%

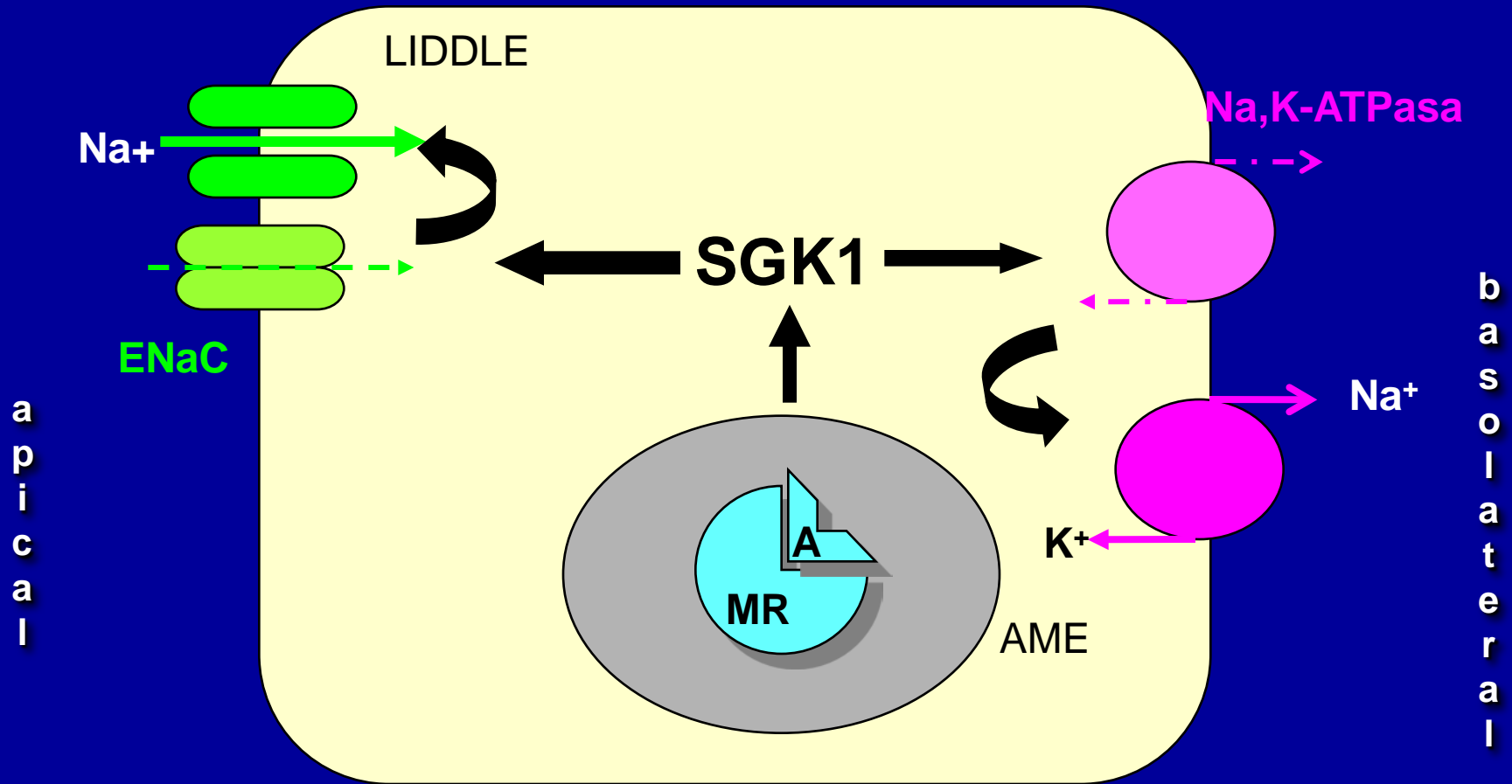
# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

CLÍNICO Ataque de Pánico vs Feocromocitoma

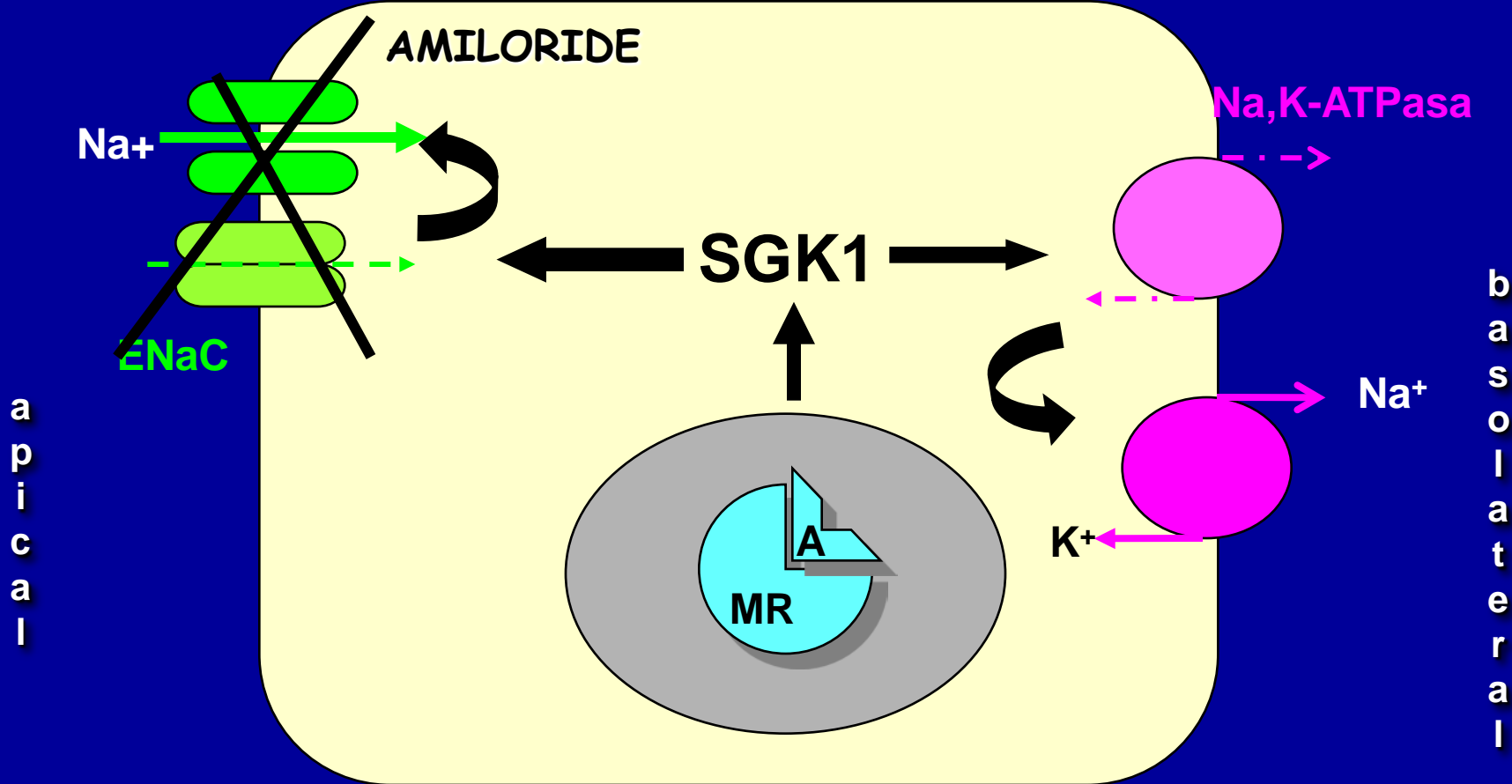
## BIOQUÍMICO

Renina	<b>0.4</b> ng/ml/h	(ant 0.6)
Aldosterona	<b>&lt;25</b> pg/ml	(ant 38)
K	<b>3.4</b> mEq/l	(ant 3.8)
Bicarbonato	<b>28.8</b> mEq/(25mEq/l)	

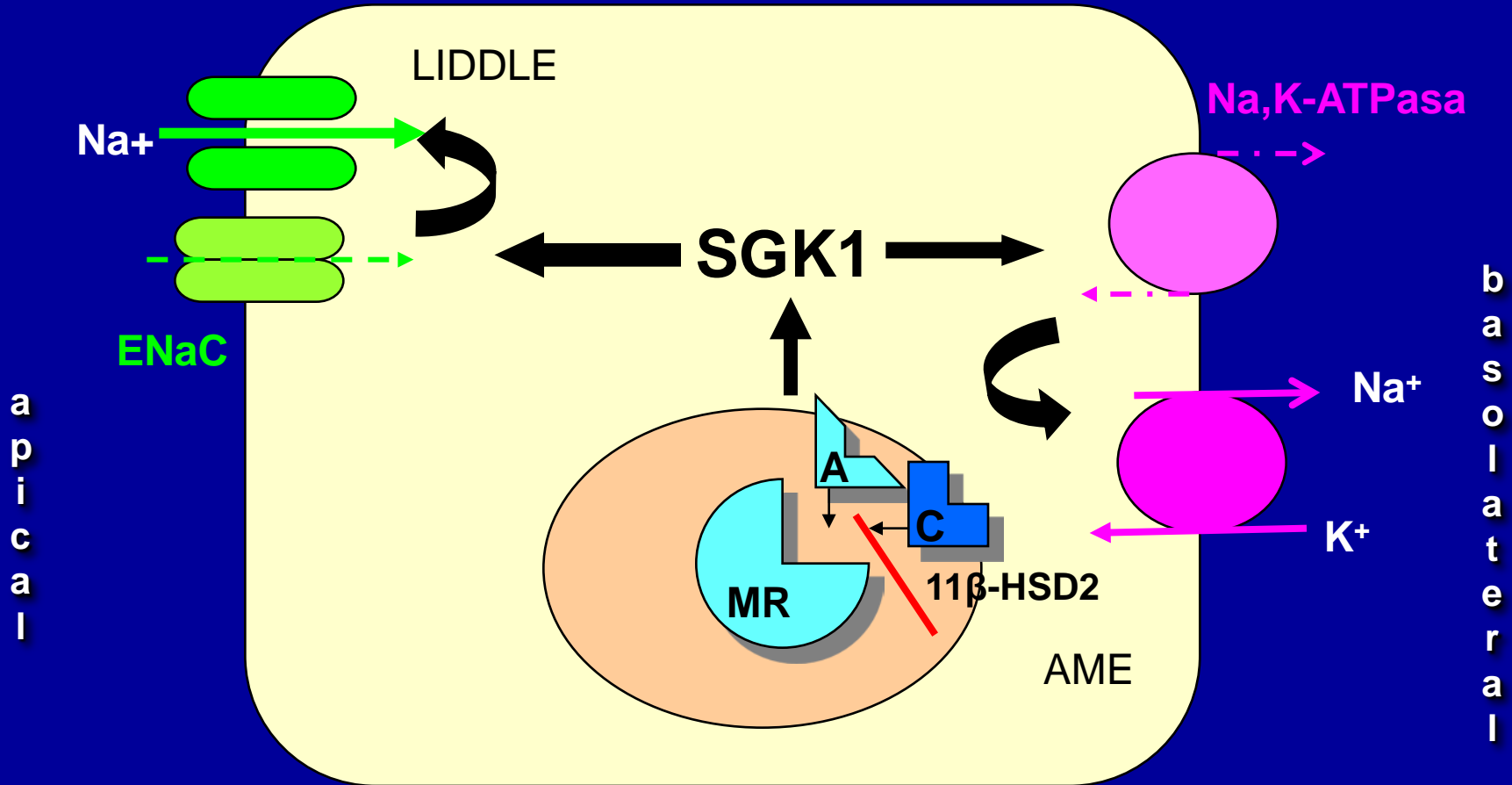
# ALDOSTERONA-SODIO



# Aldosterona



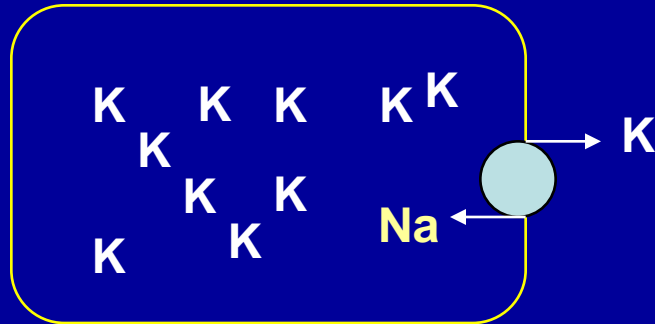
# Aldosterona



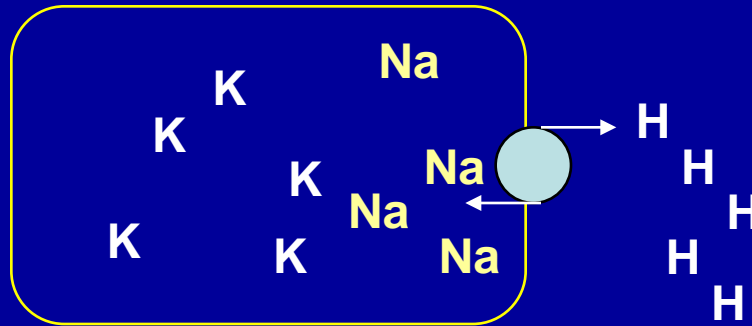
**Sangre**

**Orina**

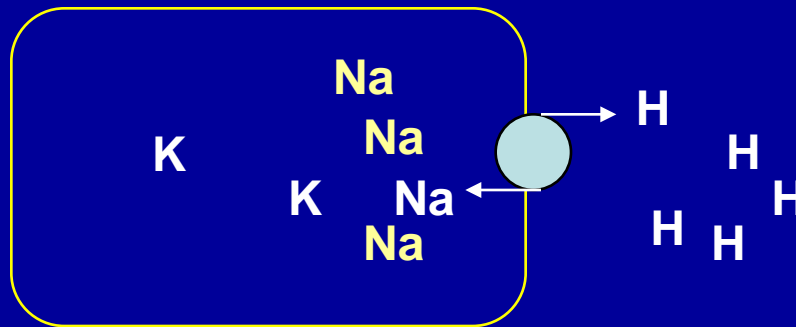
4 mEq/l  
K K K K  
CO<sub>2</sub>t 24



3.8 mEq/l  
K K K  
CO<sub>2</sub>t **28**



**2.8** mEq/l  
K  
CO<sub>2</sub>t **30**



K<sup>+</sup> SUERO mEq/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mEq/l

4

25

3.8

28

3.7

29

3.4

34

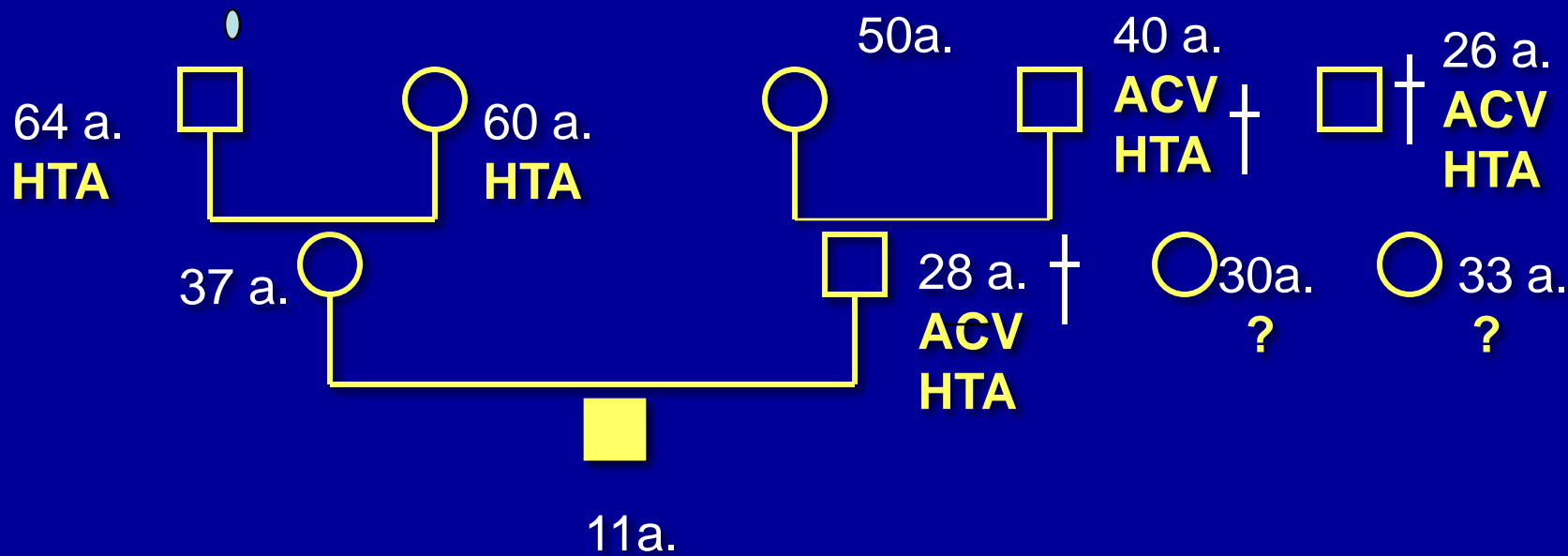
2.5



Fibrilación Ventricular



# Franco V.



# MAPA con Amiloride

DÍA

PS 114 mmHg

PD 65 mmHg

FC 104 x min

Plo 95 (127/81 mmHg)

Carga Sistólica 0%

NOCHE

PS 104 mmHg

PD 56 mmHg

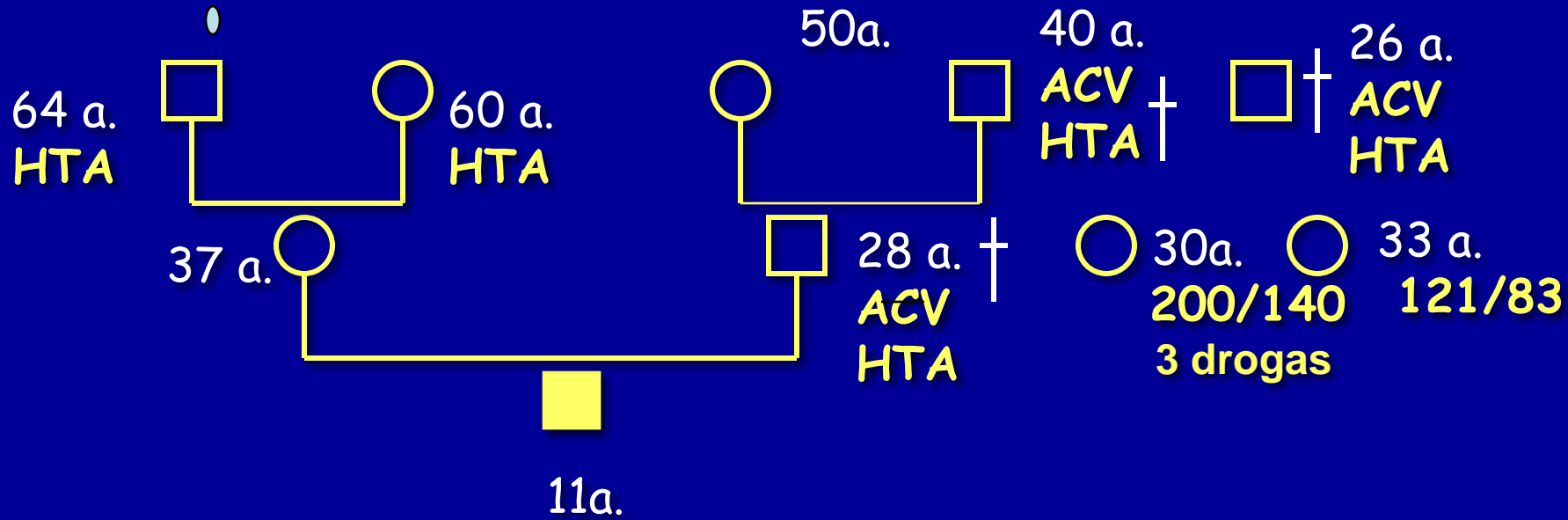
FC 88 x min

(111/66 mmHg)

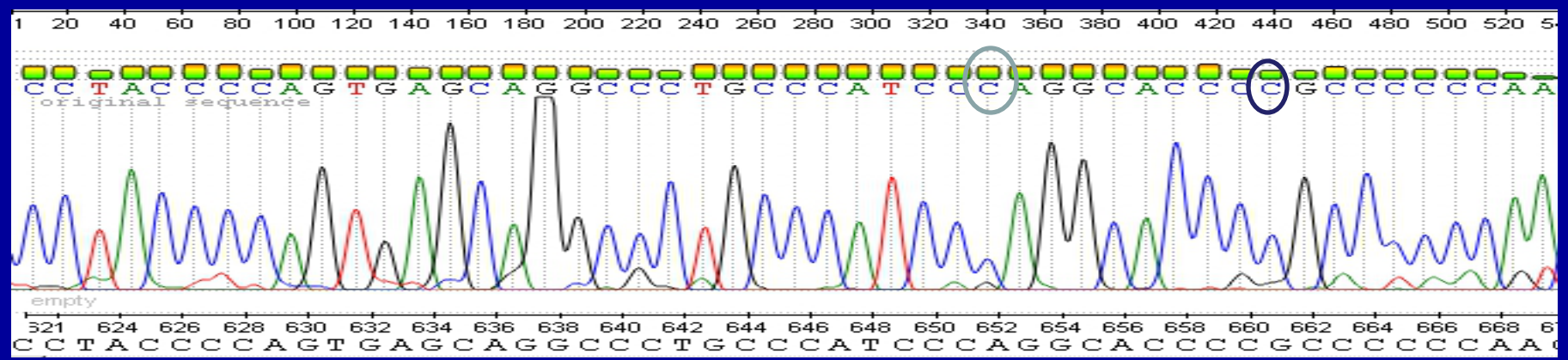
0%

ANTERIOR 129/80 mmHg

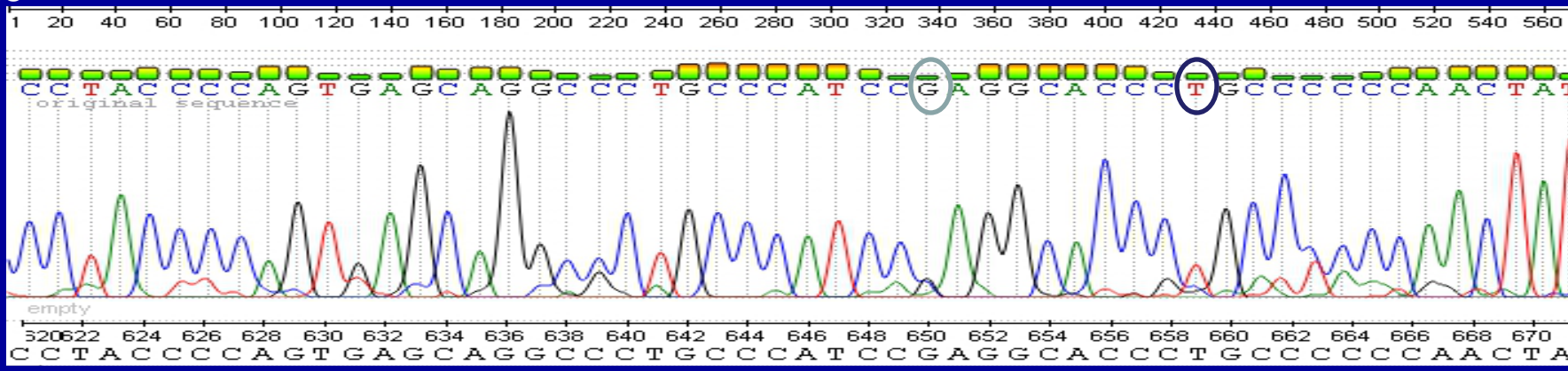
# Franco V.



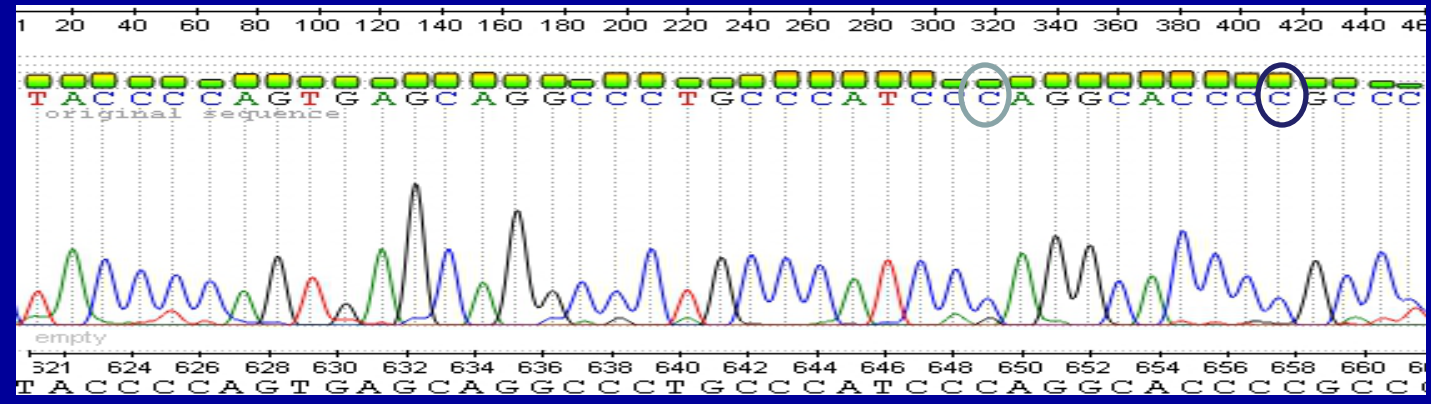
WT



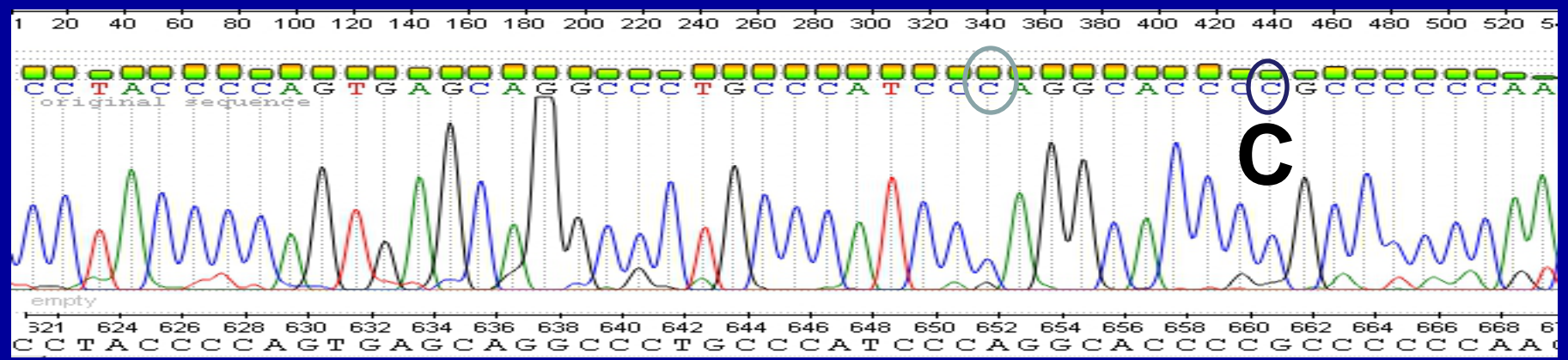
Franco



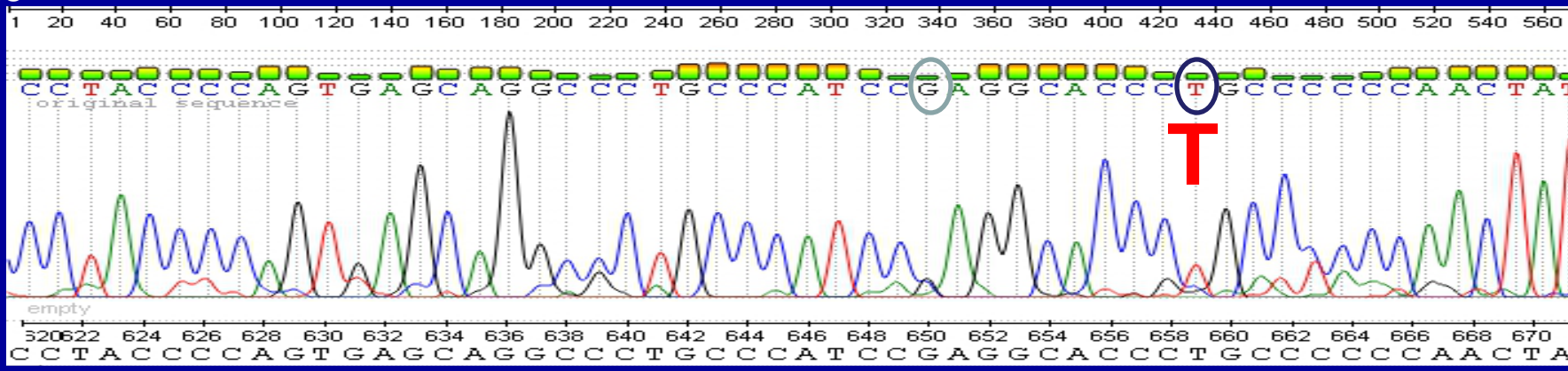
Maria



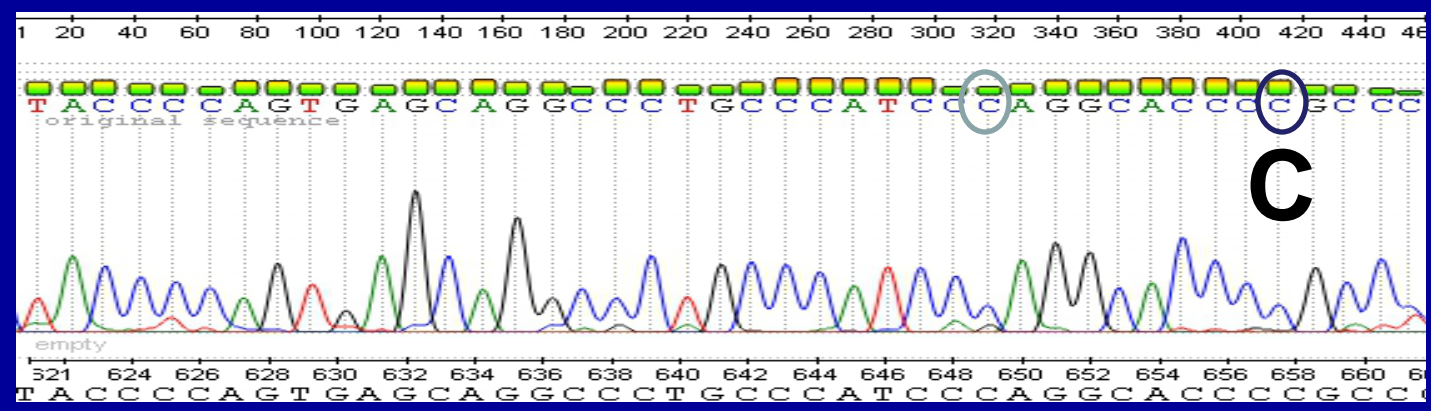
WT



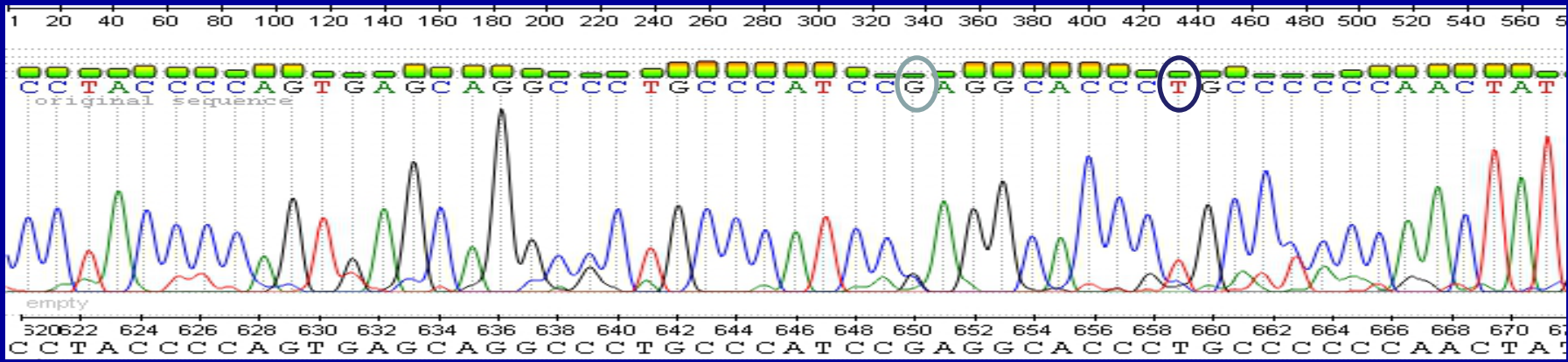
Franco



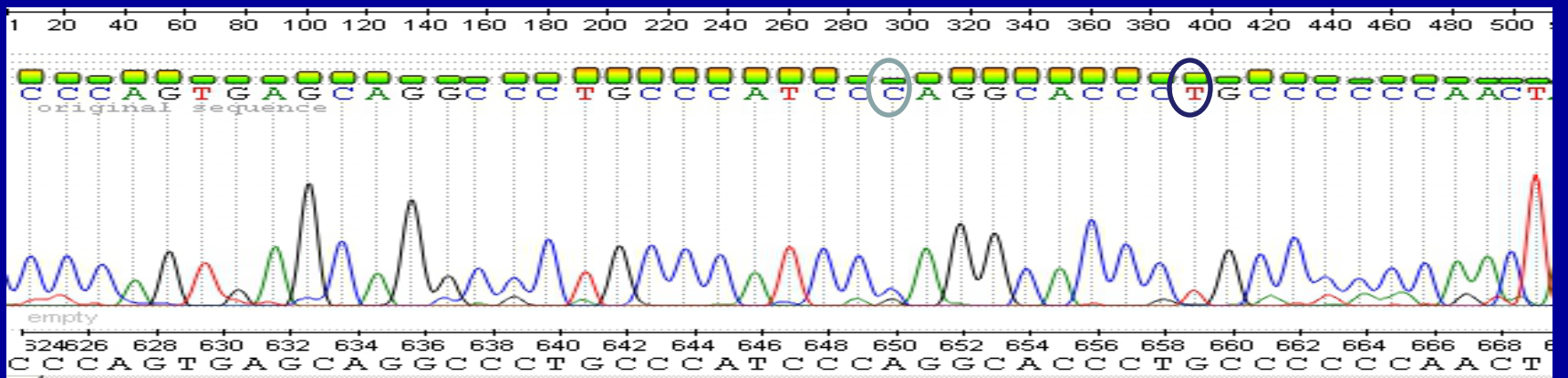
Maria



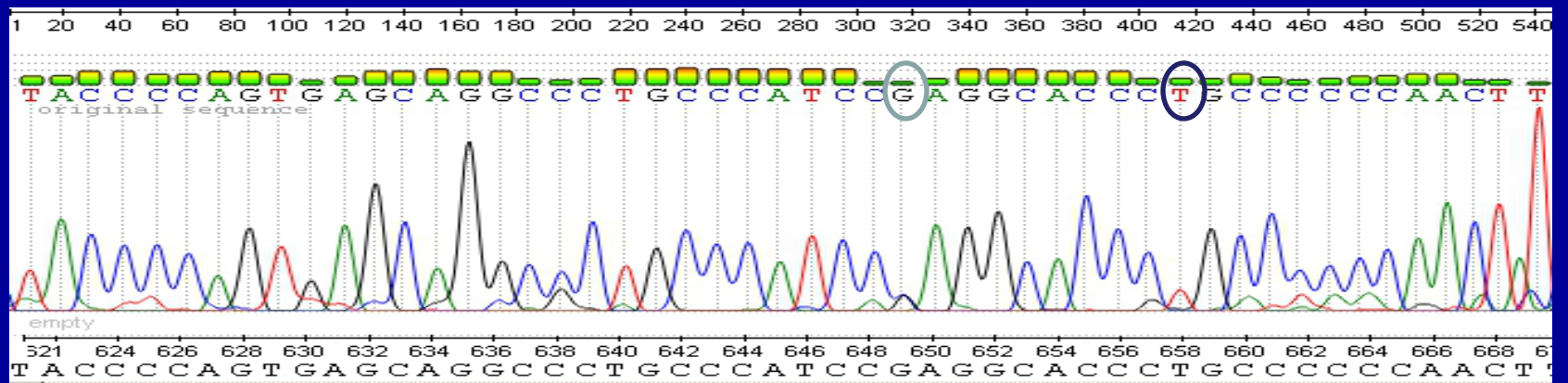
Franco



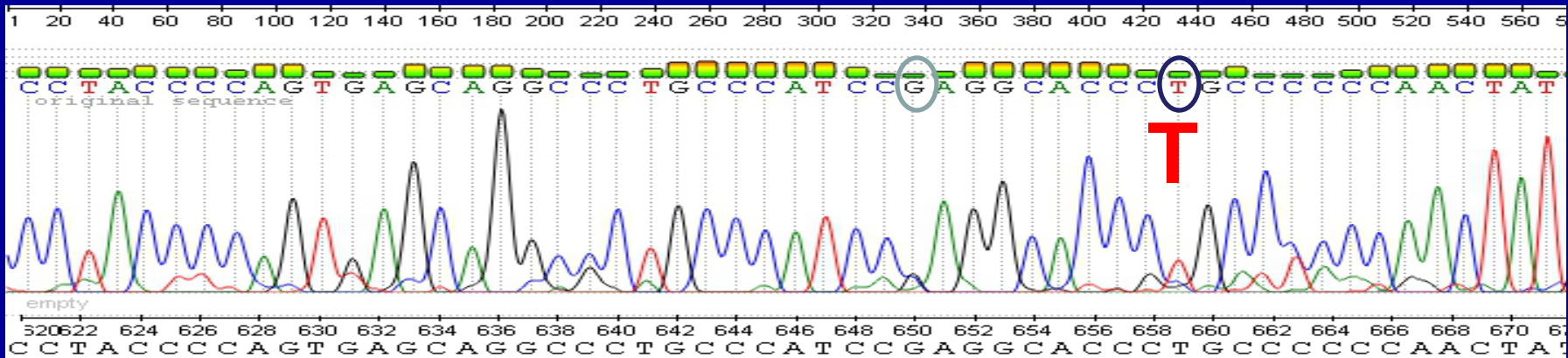
Nancy



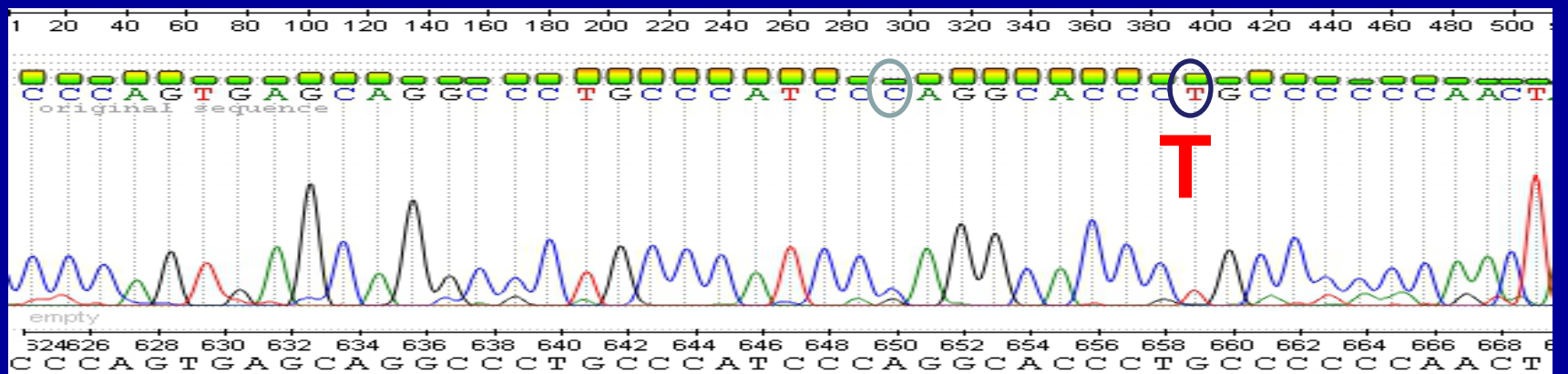
Sonia



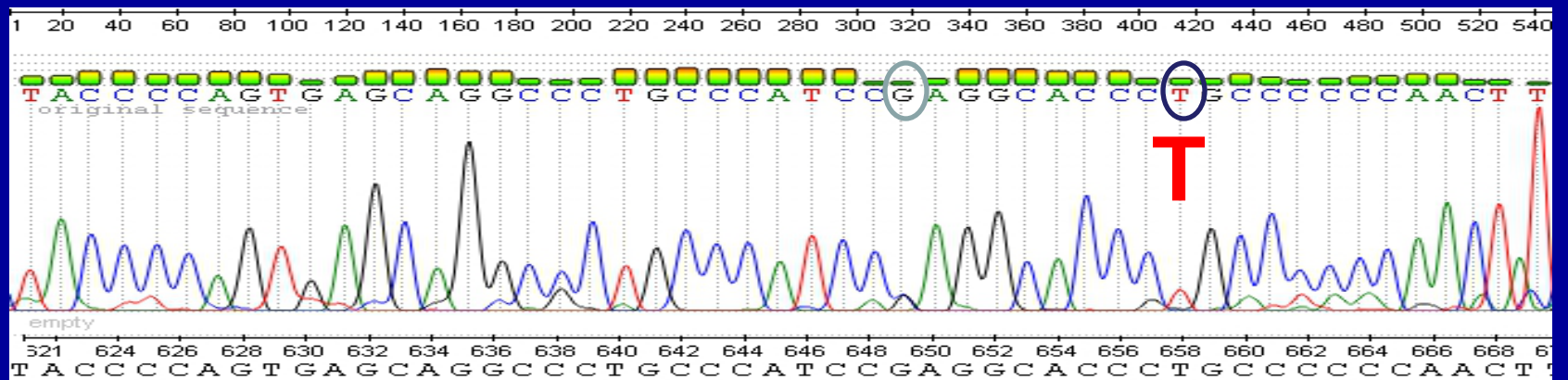
Franco



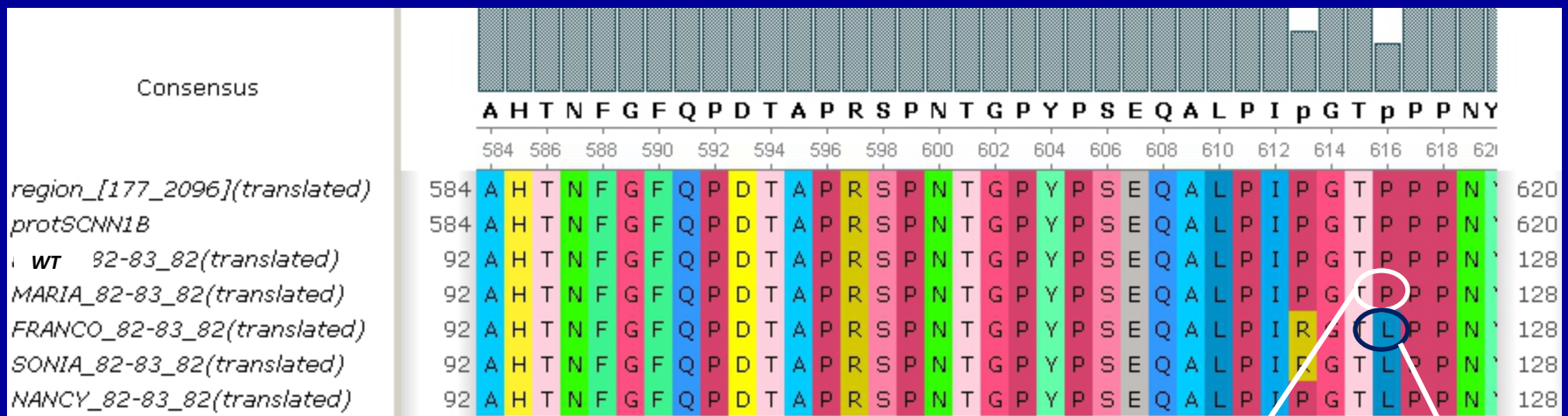
Nancy



Sonia



# Mutaciones obtenidas en la familia XX y tías SINDROME de LIDDLE



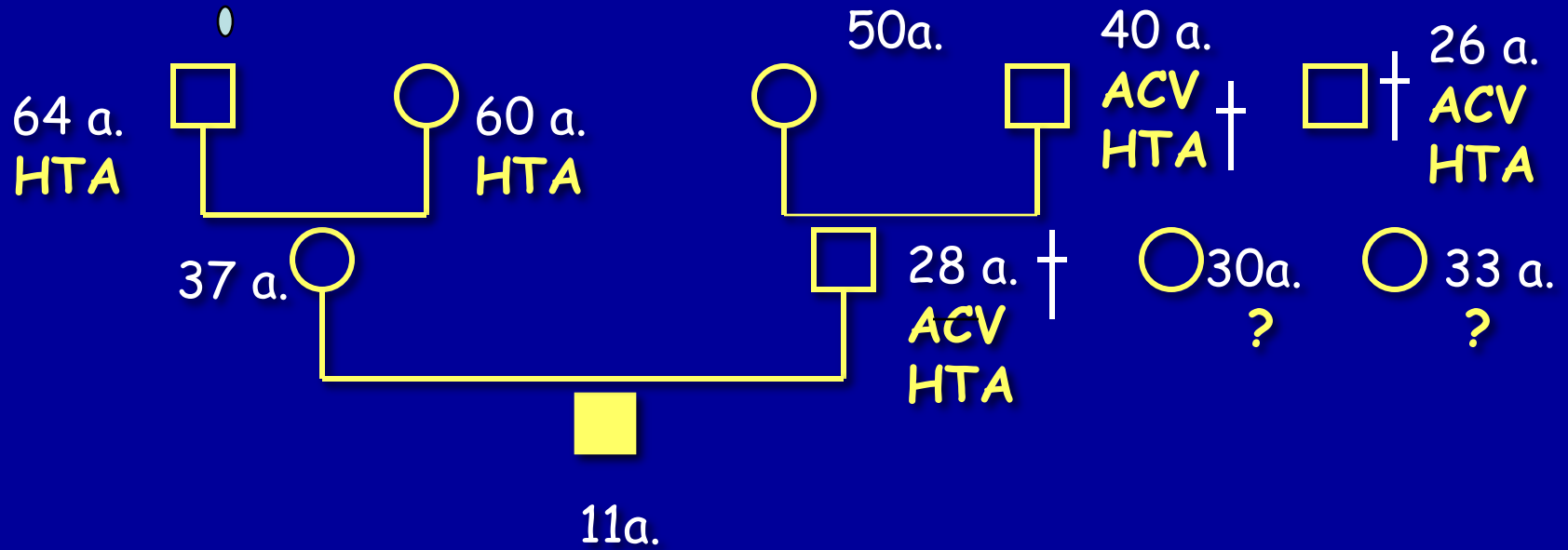
PROLINA 616 LEUCINA

P616L

Mutación descripta

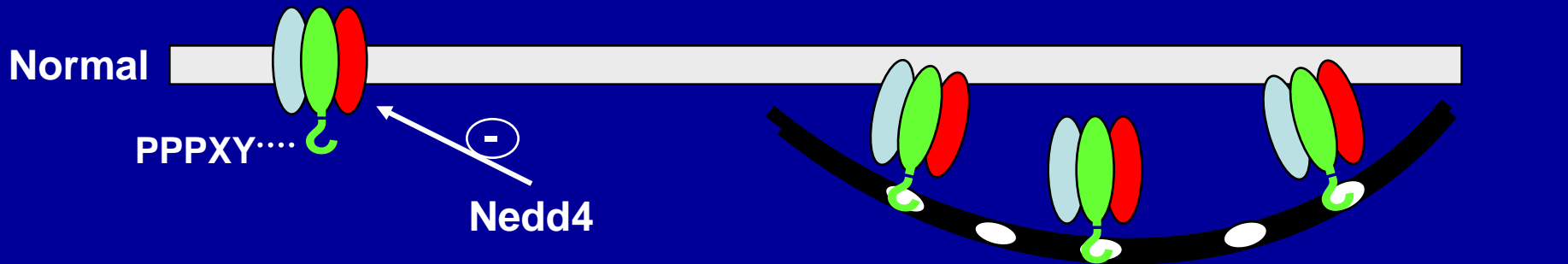


# Franco V.

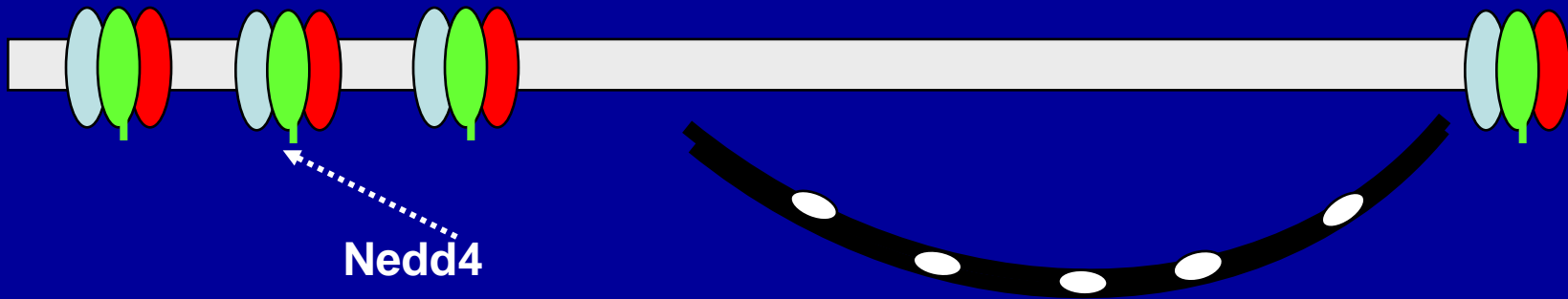


# Síndrome de Liddle

ENaC

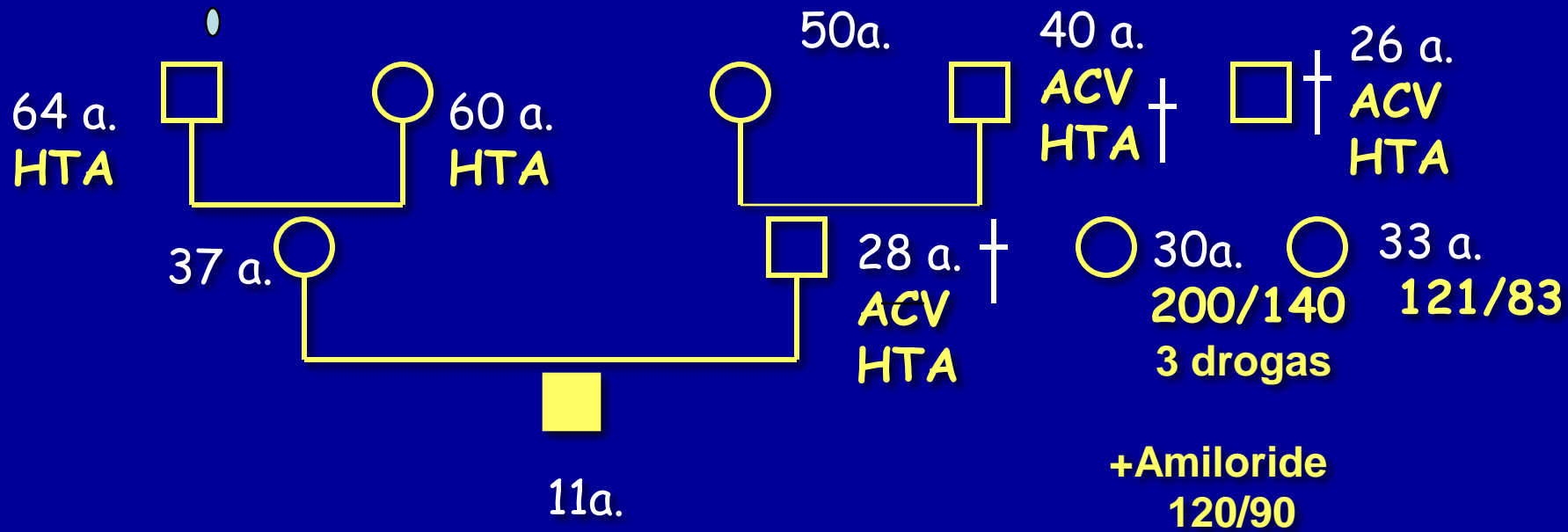


Síndrome de Liddle



Hiperactividad de ENaC

# Franco V.



# LIDDLE CAMBIÓ

FORMA DE DIAGNÓSTICO

SALIR DE LA RAREZA

IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR

~~41~~

HTA ACV

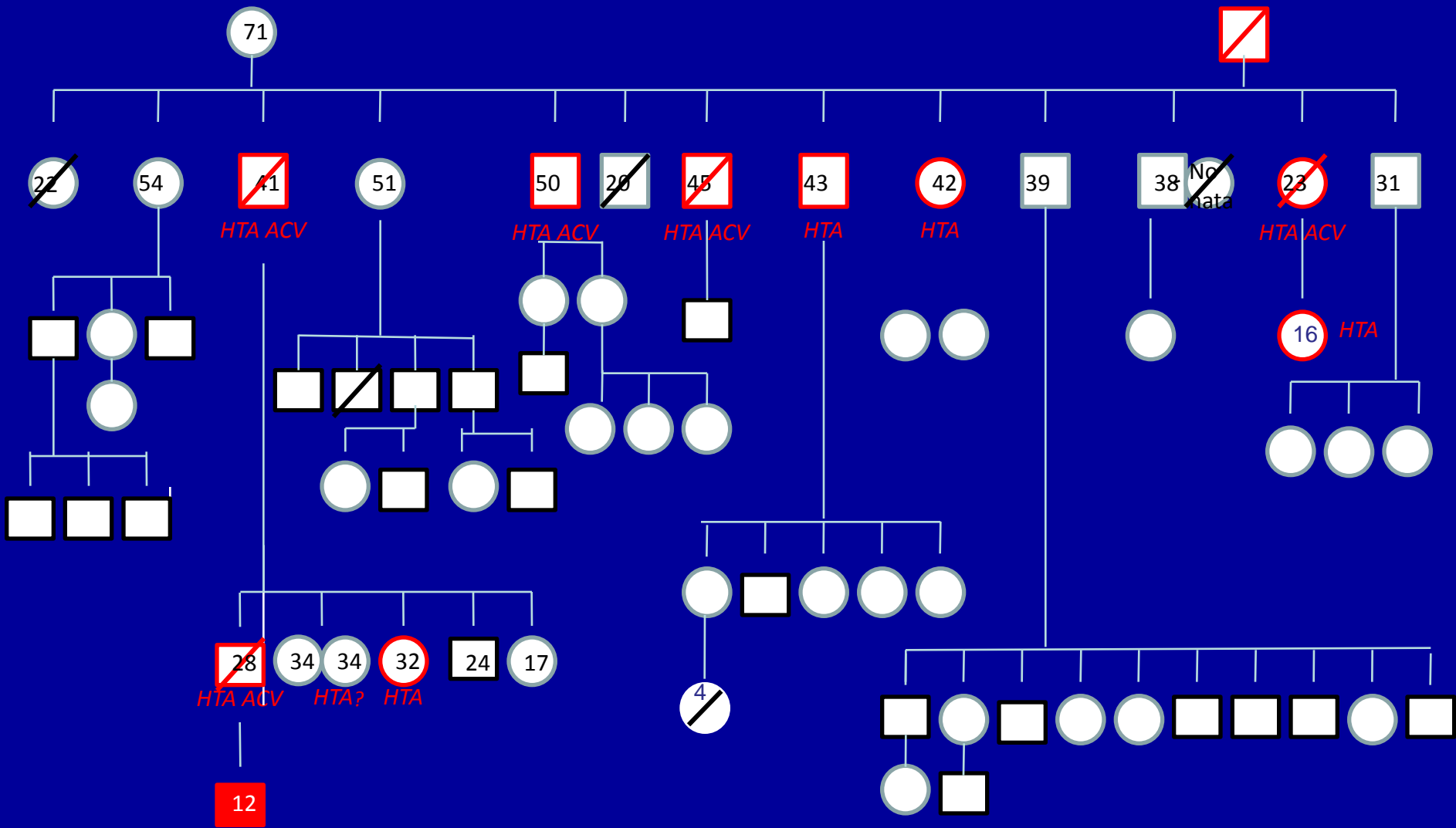


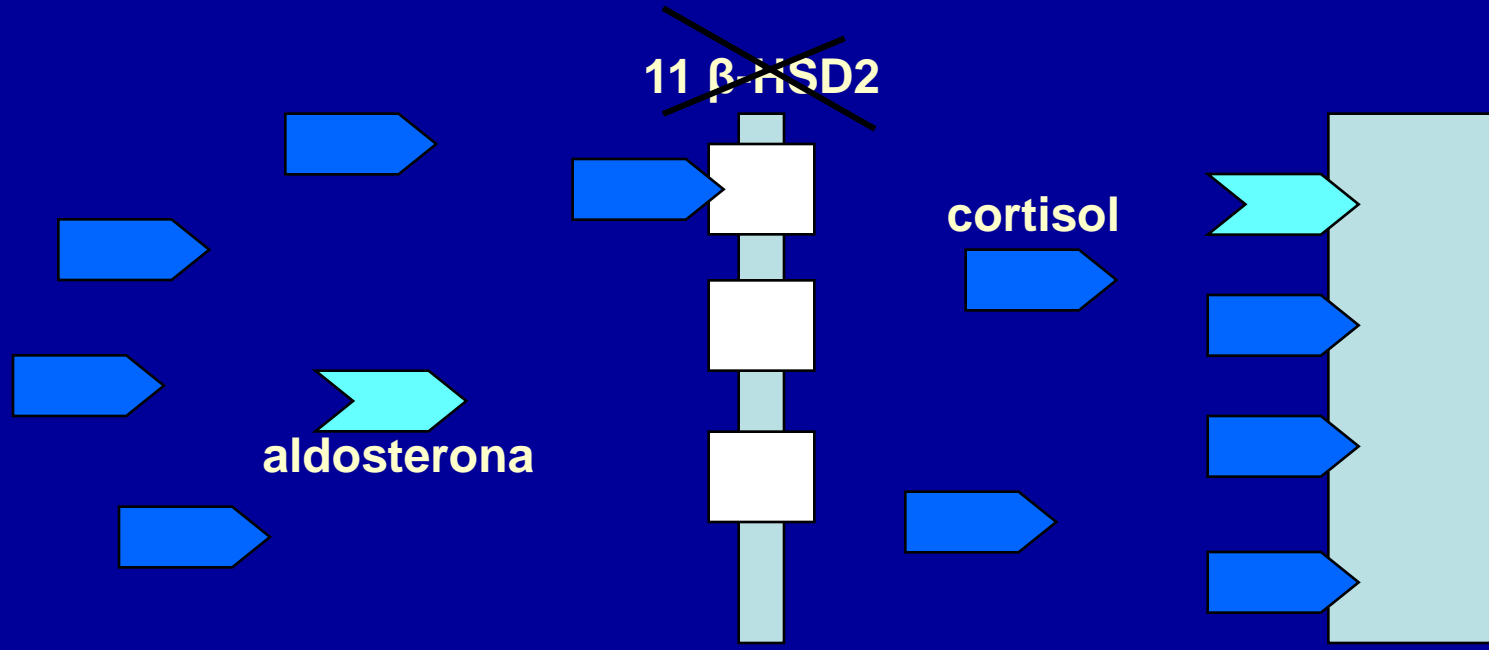
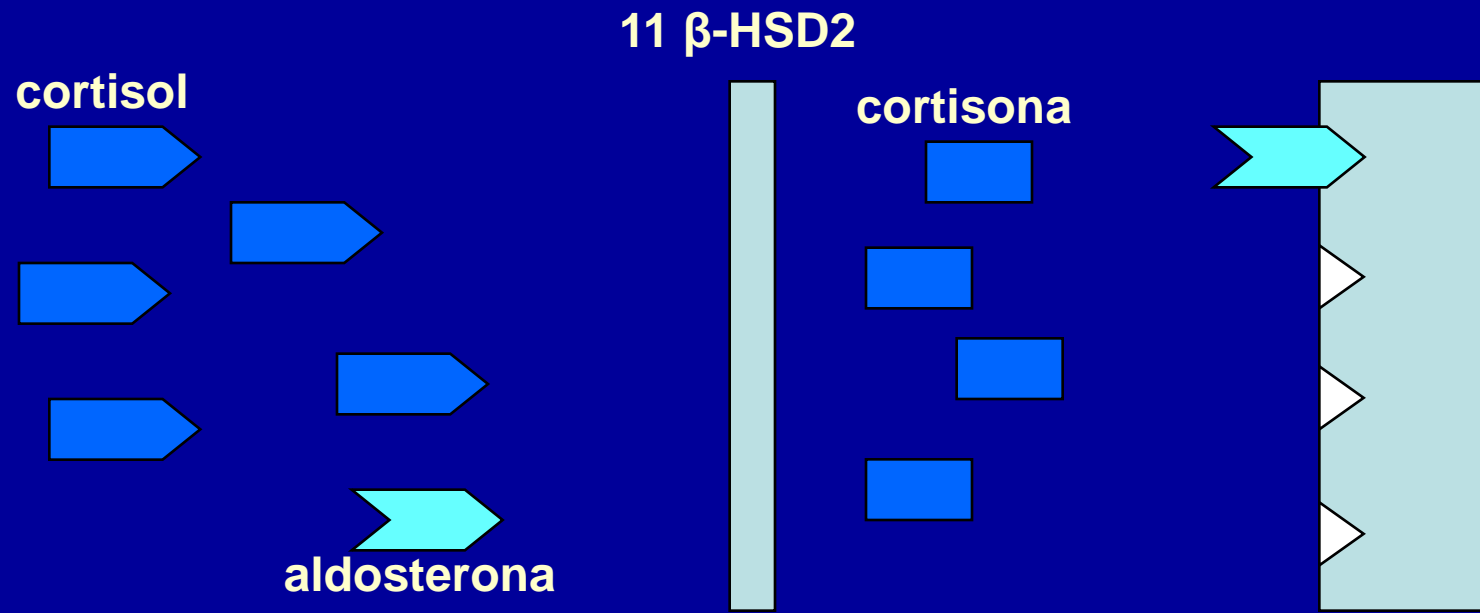
~~28~~

HTA ACV

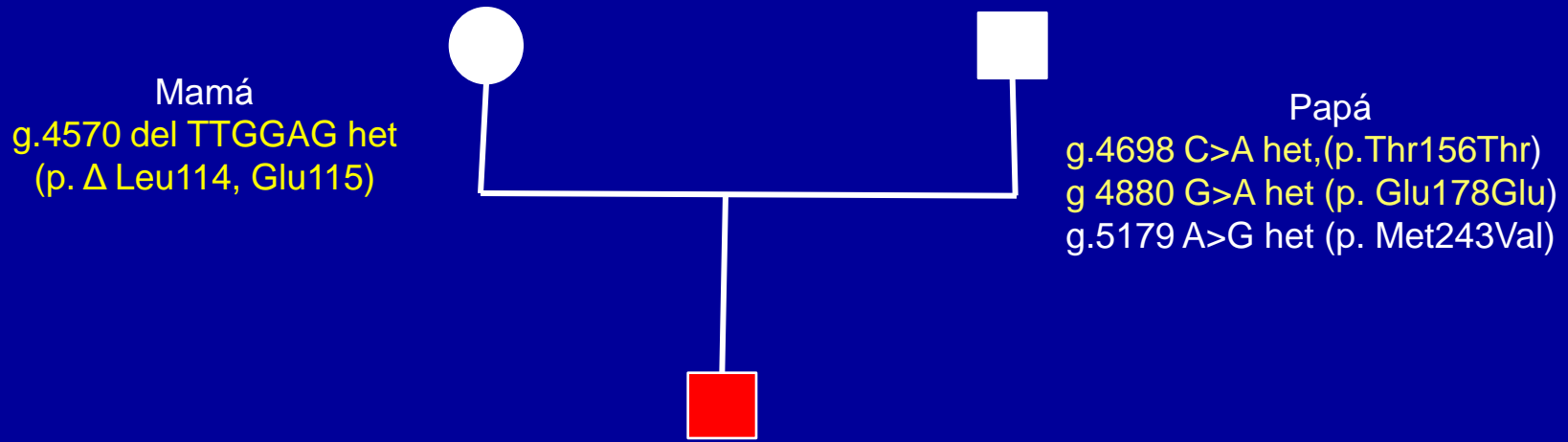


12





# FAMILIOGRAMA AME



g.4570 del TTGGAG het (p. AL114, e115)  
g.4698 C>A het, (p. Thr156Thr)  
g.4880 G>A het (p. Glu178Glu)  
g.5179 A>G het (p. Met243Val)



# CUANDO PIENSO EN HIPERTENSIÓN MONOGENICA?

NIVEL DE PRESIÓN ARTERIAL?

HISTORIA FAMILIAR

ACTIVIDAD DE RENINA?

ALDOSTERONA PLASMÁTICA?

KALEMIA?

BICARBONATO EN PLASMA?

ECOGRAFÍA RENAL NEFROCALCINOSIS

# CUANDO PIENSO EN HIPERTENSIÓN MONOGENICA?

NIVEL DE PRESIÓN ARTERIAL?

HISTORIA FAMILIAR

ACTIVIDAD DE **RENINA**

ALDOSTERONA PLASMÁTICA?

KALEMIA?

**BICARBONATO** EN PLASMA?

ECOGRAFÍA RENAL NEFROCALCINOSIS

# DIAGNÓSTICO

			RENINA	ALDOSTERONA K	HCO3-	
AR	8	<b>AME</b>	0,7	74	3,5	30
AB	11	AME/Liddle	0,2	38	3,9	33
AR	8	AME/Liddle	0,2	27	4,0	29
BXM	16	AME	0,2	199	4,3	28
GG	8	AME	0,6	233	3,2	31
MI	14	AME	0,2	42	3,9	25
RJ	12	AME/Liddle	0,3	60	4,0	29
CP	11	<b>AME</b>	0,2	25	2,8	
TD	14	AME/Liddle	0,3	74	3,2	27
VF	10	Liddle/AME	0,5	25	3,6	29
SD	40	AME	0	104	4	28
NM	40	Liddle	0,2	20	4.3	26
RV	16	<b>17-HO</b>	0,2	418	3,5	
SM	2	<b>17-HO</b>	0,3	70	2,9	28

# DIAGNÓSTICO

			RENINA	ALDOSTERONA	K	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
AR	8	<b>AME</b>	0,7	74	3,5	30
AB	11	AME/Liddle	0,2	38	3,9	33
AR	8	AME/Liddle	0,2	27	4,0	29
BXM	16	AME	0,2	199	4,3	28
GG	8	AME	0,6	233	3,1	31
MI	14	AME	0,2	42	3,9	25
RJ	12	AME/Liddle	0,3	60	4,0	29
CP	11	<b>AME</b>	0,2	25	2,8	
TD	14	AME/Liddle	0,3	74	3,2	27
VF	10	Liddle/AME	0,5	25	3,6	29
RV	16	<b>17-HO</b>	0,2	418	3,5	
SM	2	<b>17-HO</b>	0,3	70	2,9	28

RENINA

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

K

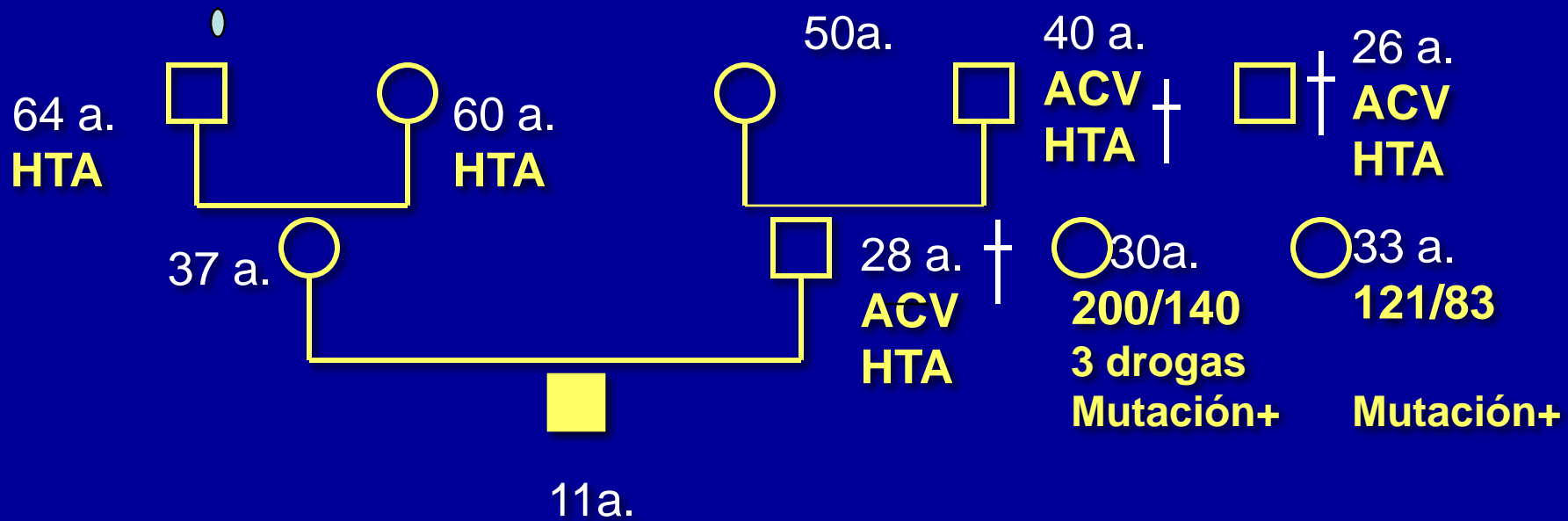
**ESENCIAL?**

**AME?**

**LIDDLE?**



# Franco V.



## Rolando (8 años)

Derivado por parálisis facial, hipertensión arterial (170/140 mmHg) y hallazgo de aneurisma de aorta en arteriografía.

Estudios por imágenes:

Eco renal Dilatación Aorta

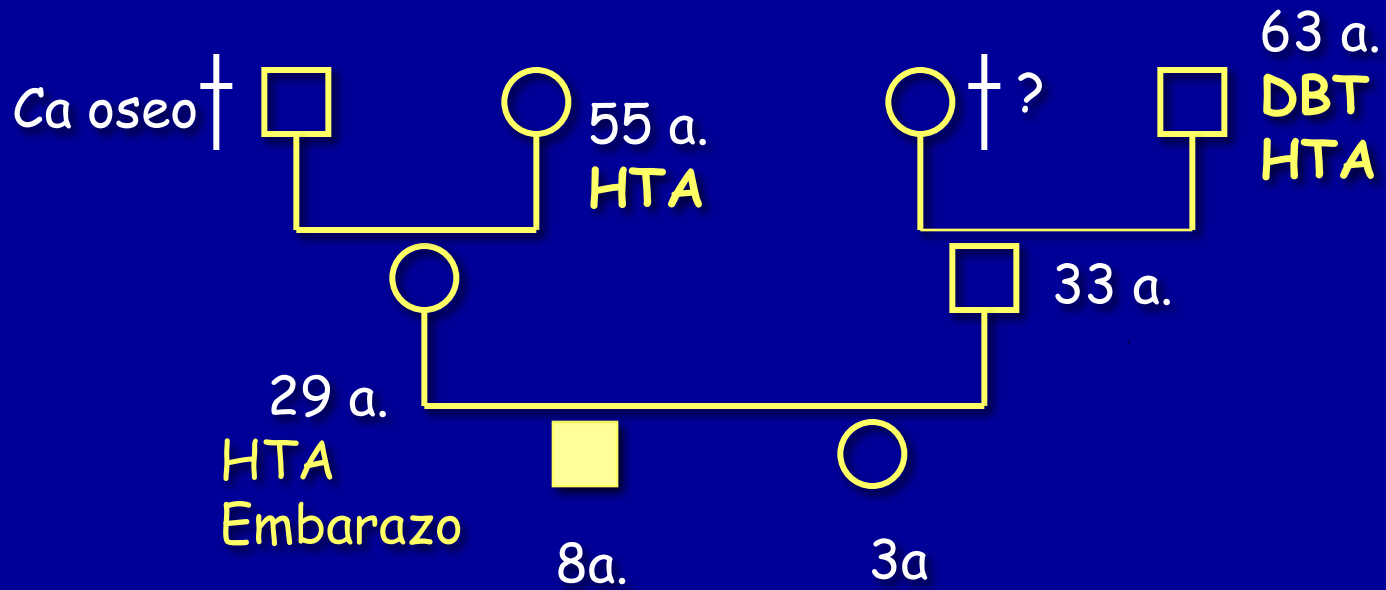
Ecodoppler renal Normal

Ecocardio HVI

Arteriografía se repite por no existir estudio previo NORMAL

PA 120/90 mm Hg (medicado con Enalapril)

# Rolando





# Rolando (8 años)

## Laboratorio

Renina ng/ml/h	Aldosterona pg/ml	K <sup>+</sup> mEq/l	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> mEq/l
<b>1.86 (c/Enalapril)</b>	<b>73</b>	<b>3.2</b>	<b>29</b>
<b>0.74</b>	<b>112</b>	<b>4.0</b>	
<b>0.10</b>	<b>73</b>	<b>4.4</b>	<b>28</b>

## •Prueba Farmacológica

- Bloqueo de ENAC con **Amiloride** (con HCT)

120/90 mm Hg

98/60 mm Hg

- Bloqueo del Receptor Mineralocorticoideo con **Espironolactona**

PA 110/60 mm Hg

# Secuenciación de ADN

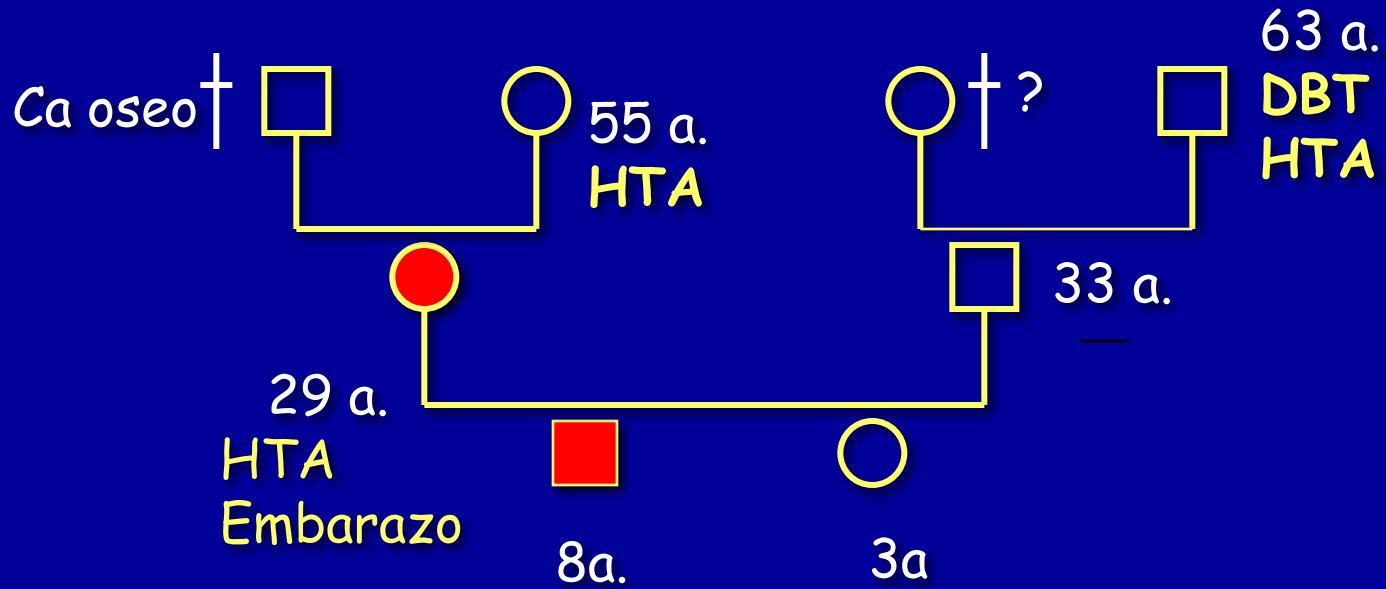
## EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES

Papá	sin mutación
Hermana	sin mutación
Mamá	mutación en exon 3, R213H
Rolando	mutación en exon 3, R213H

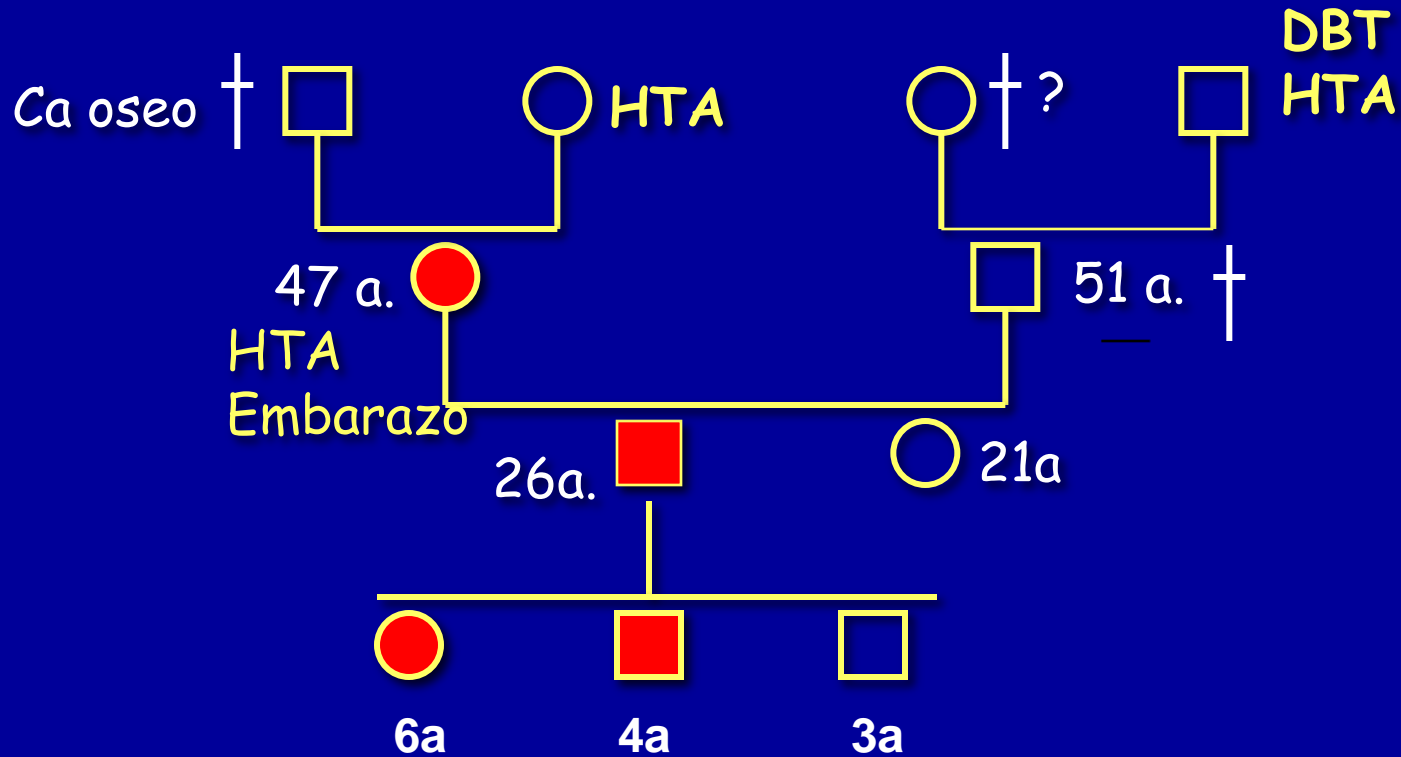
La secuencia normal es CGC (=3D arginina) y en el paciente y la mamá es CAC (=3D histidina)

Paolo Ferrari  
Suiza

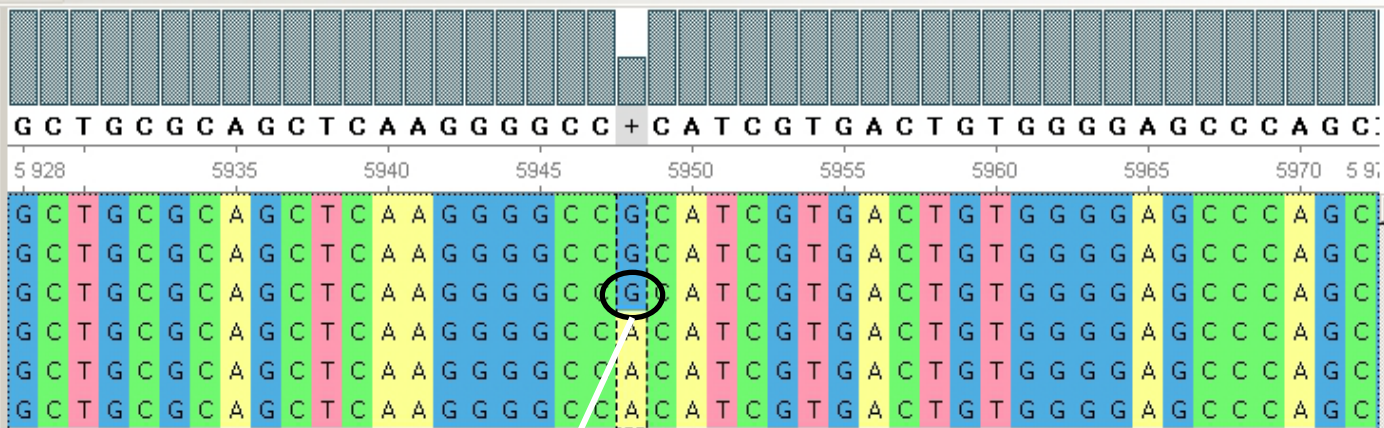
# Rolando (1997)



# Rolando (2015)



Consensus



[G/A]

# FAMILIOGRAMA AME

Mamá  
Exón 3: g.4984 G>A het  
(p.Arg213His)



Papá  
Exón 5: g.5633 A>G het  
(p.Asp327Gly)



Esposa 1  
Exón 5: 5692 dupA het  
(p.356STOP)



Rolando  
Exón 3: g.4984 G>A het(p.Arg213His);  
Exón 5: g.5633 A>G het (p.Asp327Gly)



Hermana  
No se detectan mutaciones



Cecilia  
Exón 3: g.4984 G>A het(p.Arg213His)  
Exón 5: 5692 dupA het (p.356STOP)



Lucas  
Exón 3: g.4984 G>A het p.Arg213His)  
Exón 5: 5692 dupA het (p.356STOP)



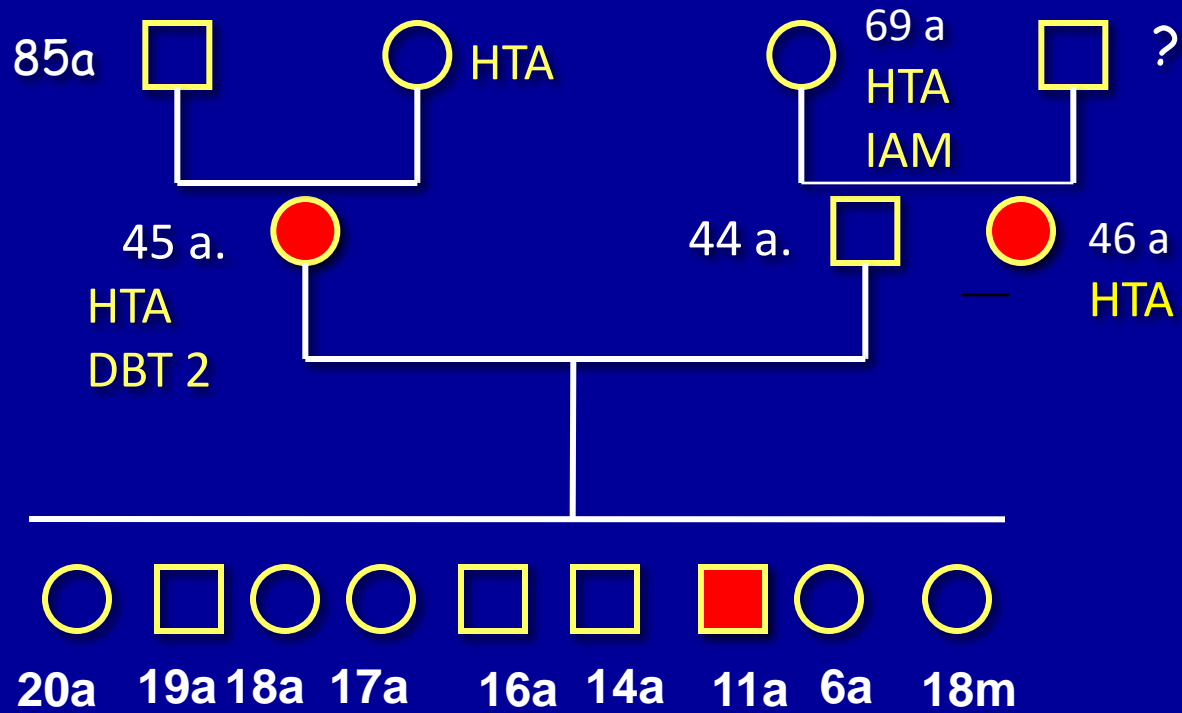
Thiago  
Exón 5: g.5633 A>G het  
(p.Asp327Gly)

**AME** EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDE  
CAMBIÓ

PRESIÓN ARTERIAL NO ALCANZA  
IMPORTANCIA DE LA HISTORIA FAMILIAR  
IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO



# JUAN (1978)



# DIAGNÓSTICO

			RENINA	ALDOSTERONA K	HCO3-	
AR	8	AME	0,7	74	3,5	30
AB	11	AME/Liddle	0,2	38	3,9	33
AR	8	AME/Liddle	0,2	27	4,0	29
BXM	16	AME	0,2	199	4,3	28
GG	8	AME	0,6	233	3,2	31
MI	14	AME	0,2	42	3,9	25
RJ	12	AME/Liddle	0,3	60	4,0	29
CP	11	AME	0,2	25	4,8	27
TD	14	AME/Liddle	0,3	74	3,2	27
VF	10	Liddle/AME	0,5	25	3,6	29
SD	40	AME	0	104	4	28
NM	40	Liddle	0,2	20	4,3	26
RV	16	17-HO	0,2	418	3,5	
SM	2	17-HO	0,3	70	2,9	28

RENINA

HCO3-

**GEN:**

**SCN2A:** (CANAL DE SODIO, VOLTAJE DEPENDIENTE, TIPO 2, SUBUNIDAD  $\alpha$ )

**CROMOSOMA    VARIANTE/CONSECUENCIA    COPIAS    CLASIFICACIÓN**

**Chr2: 166.221714    c3461 G>A(p.Gly1154Glu)    Heterocigota    Patogénica +**

**DIAGNÓSTICO:**

**NÚMERO OMIM**

**EPILEPSIA ASOCIADA A SNC2A**

**182390**

## Conclusiones:

**Las variantes genéticas encontradas se asociarían con la patología de interés.**

Se detalla cada una de ellas a continuación.

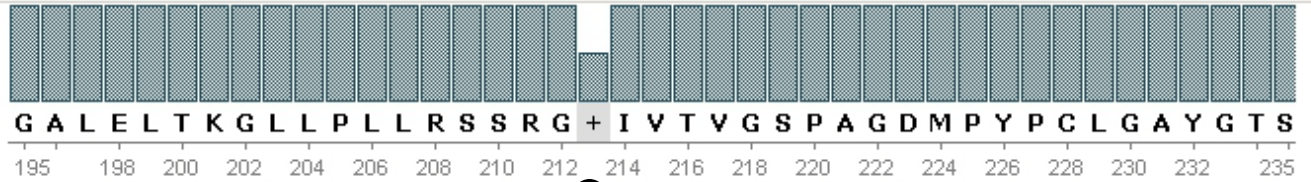
La delección g.4570 **delTTGGAG** ha sido descrita previamente (J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar; 86(3):1247-52) y asociada a hipertensión en la base de datos HMDB (The Human Gene Mutation Database).

La mutación **g.4698 C>A** ha sido reportado como mutación asociada a hipertensión en la base de datos HMDB (The Human Gene Mutation Database).

El cambio **g.4880 G>A** es un polimorfismo descrito previamente (Am J Hypertens. 2005 Aug; 18(8):1091-8).

La mutación g.5179 A>G, presente en el exón 4, no ha sido descrita en la literatura. Se realizó el análisis de su impacto en el fenotipo de la proteína mediante el programa online PolyPhen-2. Esta mutación genera un impacto benigno lo que significa que no provocaría alteración fenotípica en la proteína.

Consensus



WT	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236
<i>LUCAS_prot-HSD11B2</i>	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236
<i>THIAGO_prot-HSD11B2</i>	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236
<i>GECILIA_prot-HSD11B2</i>	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236
<i>ROLANDO_prot-HSD11B2</i>	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236
<i>NANCY_prot-HSD11B2</i>	195	G	A	L	E	L	T	K	G	L	L	P	L	L	R	S	S	R	G	+	I	V	T	V	G	S	P	A	G	D	M	P	Y	P	C	L	G	A	Y	G	T	S	236

R213H

¿Cuántos hipertensos esenciales padecen este tipo de hipertensión?

# ¿HIPERTENSO?

## MAPA

NORMAL

**HIPERTENSO**

Bloqueo SRAA

**POSITIVA**

**NEGATIVA**

DMSA  
AngioRM

Bloqueo RM

Bloqueo CENa

Renina

Aldosterona

Iono

Bicarbonato

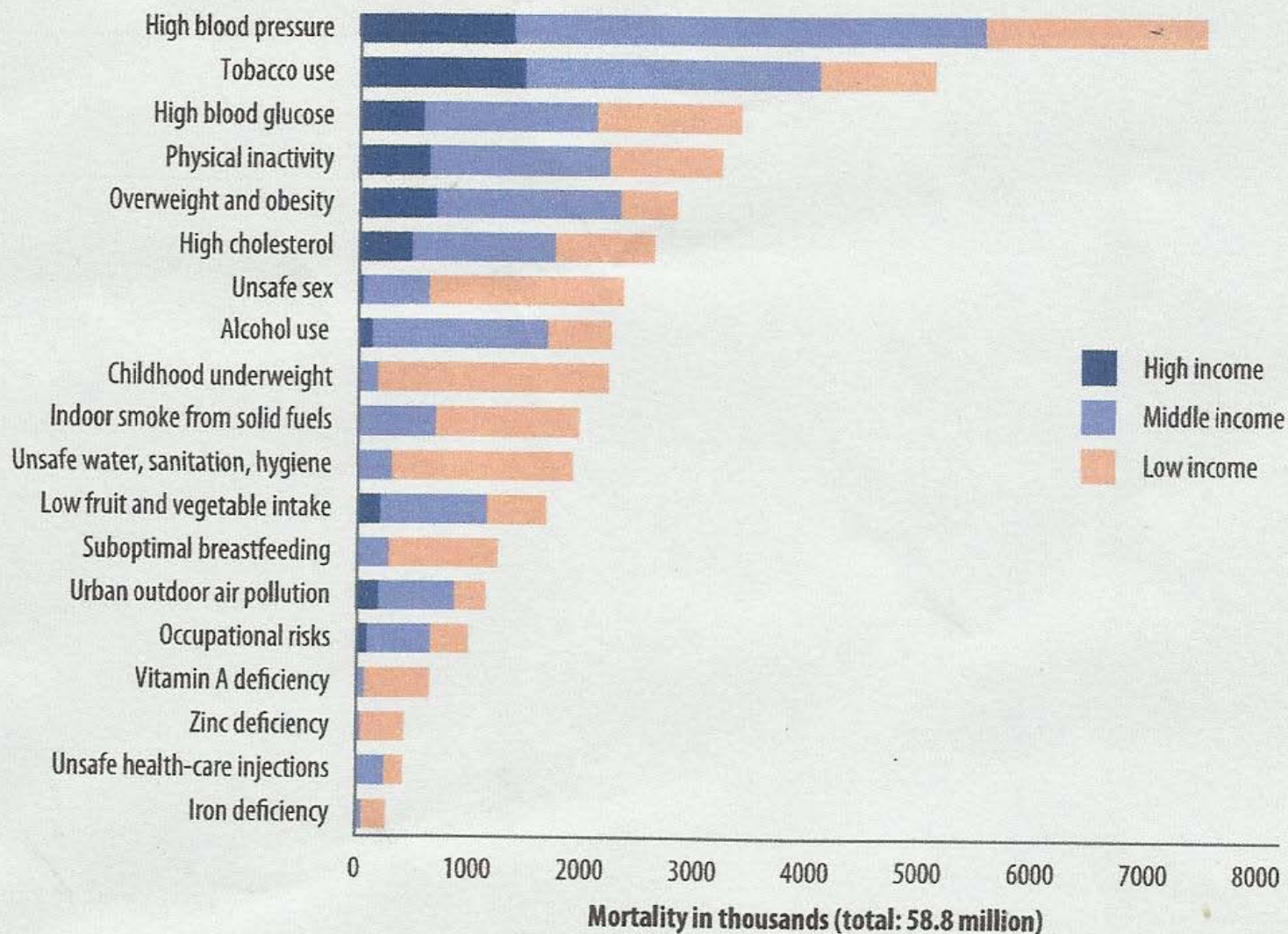
F. de riesgo

Microalbumina

Eco renal

Ecocardio

**Figure 6: Deaths attributed to 19 leading risk factors, by country income level, 2004.**





**Table 1: Ranking of selected risk factors: 10 leading risk factor causes of death by income group, 2004**

Risk factor		Deaths (millions)	Percentage of total	Risk factor		Deaths (millions)	Percentage of total
<i>World</i>				<i>Low-income countries<sup>a</sup></i>			
1	High blood pressure	7.5	12.8	1	Childhood underweight	2.0	7.8
2	Tobacco use	5.1	8.7	2	High blood pressure	2.0	7.5
3	High blood glucose	3.4	5.8	3	Unsafe sex	1.7	6.6
4	Physical inactivity	3.2	5.5	4	Unsafe water, sanitation, hygiene	1.6	6.1
5	Overweight and obesity	2.8	4.8	5	High blood glucose	1.3	4.9
6	High cholesterol	2.6	4.5	6	Indoor smoke from solid fuels	1.3	4.8
7	Unsafe sex	2.4	4.0	7	Tobacco use	1.0	3.9
8	Alcohol use	2.3	3.8	8	Physical inactivity	1.0	3.8
9	Childhood underweight	2.2	3.8	9	Suboptimal breastfeeding	1.0	3.7
10	Indoor smoke from solid fuels	2.0	3.3	10	High cholesterol	0.9	3.4
<i>Middle-income countries<sup>a</sup></i>				<i>High-income countries<sup>a</sup></i>			
1	High blood pressure	4.2	17.2	1	Tobacco use	1.5	17.9
2	Tobacco use	2.6	10.8	2	High blood pressure	1.4	16.8
3	Overweight and obesity	1.6	6.7	3	Overweight and obesity	0.7	8.4
4	Physical inactivity	1.6	6.6	4	Physical inactivity	0.6	7.7
5	Alcohol use	1.6	6.4	5	High blood glucose	0.6	7.0
6	High blood glucose	1.5	6.3	6	High cholesterol	0.5	5.8
7	High cholesterol	1.3	5.2	7	Low fruit and vegetable intake	0.2	2.5
8	Low fruit and vegetable intake	0.9	3.9	8	Urban outdoor air pollution	0.2	2.5
9	Indoor smoke from solid fuels	0.7	2.8	9	Alcohol use	0.1	1.6
10	Urban outdoor air pollution	0.7	2.8	10	Occupational risks	0.1	1.1

<sup>a</sup> Countries grouped by gross national income per capita – low income (US\$ 825 or less), high income (US\$ 10 066 or more).



# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

CLÍNICO

BIOQUÍMICO

Metanefrina	<b>142</b>	(7-58 $\mu\text{g}/\text{día}$ )
Normetanefrinas	231	(365 $\mu\text{g}/\text{día}$ )
Renina	<b>0.6</b>	(2 a 5 $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$ )
Aldosterona	<b>38</b>	(40-300 $\text{pg}/\text{ml}$ )

K 3.8 mEq/l (3.5-5.5)

Bicarbonato ?

IMÁGENES

FARMACOLÓGICO

GENÉTICO



# ¿Cuándo investigar una causa monogénica?

Dra. Beatriz Grunfeld

Hipertensión Arterial

Hospital de Niños “Ricardo Gutierrez”

# HIPERTENSIÓN DE RENINA Y ALDOSTERONA BAJAS

**EXCESO APARENTE  
DE MINERALOCORTICOIDES**

Autosómica recesiva

11 $\beta$ -HSD2

**ESPIRONOLACTONA**

**SINDROME DE LIDDLE**

Autosómica dominante

Canal Epitelial de Na  
(ENaC)

**AMILORIDE**