

56.

BÖLÜM

GENETİK HİPERTANSİYON SENDROMLARI

Yusuf Ziya ŞENER¹

GİRİŞ

Genetik hipertansiyon sendromları; Mendelyan hipertansiyon sendromları olarak da bilinmektedir ve tek gen mutasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Monogenik hipertansiyon sendromları temelde 3 patofizyolojik mekanizma üzerinden gelişmektedir. Bunlar; aldosteron etkilerinin fazlalaşması (aldosteron sentezinin artması ya da reseptör mutasyonu sonucu etkisinin artması), sodyum kanal aktivitesinde değişiklik olması (Liddle sendromu ve Gordon sendromu) ve artmış plazma katekolamin seviyelerinin (genetik feokromasitoma sendromları) olmasıdır. Genetik hipertansiyonu olan olgularda hastalar sıklıkla adölesan yaşlarda tanı almakta ve hipertansiyon ilişkili komplikasyonlar daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu bölümde; genetik hipertansiyon sendromlarından ayrı başlıklar halinde bahsedilecektir (1).

FAMİLYAL HİPERALDOSTERONİZM

Familyal hiperaldosteronizmin 3 tipi tanımlanmıştır. Familyal hiperaldosteronizm-1 (FH-1), ilk tanımlanan genetik hipertansiyon sendromudur ve 1966'da tanımlanmıştır. Glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm olarak da bilinmektedir. Hastalar genellikle 13 yaşından önce hipertansiyon tanısı alırlar ve genellikle ortalama 32 yaş civarında hemorajik inme ile komplike olurlar. Adrenal bez korteksinde zona glomerulozada potasyum ve anjiyotensin II'nin kontrolünde olan aldosteron sentaz enzimi ile aldosteron sentezlenir iken ACTH kontrolünde olan 11 beta hidroksilaz enzimi ile zona fasikulatada kortizol sentezlenir. Familyal hiperaldosteronizm tip 1'de genetik mutasyon sonucu 11 beta hidroksilaz enziminin promotor kısmı aldosteron sentaz enziminin geni ile birleşir ve buna bağlı olarak ACTH kontrolünde, potasyum ve anjiyotensin II regülasyonundan bağımsız olarak aldosteron sentaz enzimi sentezlenir. Laboratuvar bulgularında hipokalemi ve

¹ Uzm. Dr., Beypazarı Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, yzsener@yahoo.com.tr

BRAKİDAKTİLİ- HİPERTANSİYON SENDROMU

Brakidaktili –hipertansiyon sendromu; fosfodiesteraz 3A enzimini kodlayan 12. kromozomun kısa kolundaki PDE3A genindeki otozomal dominant mutasyonlar nedeni ile gelişen bir sendromdur. Hastalar yaşlarına göre genellikle 10 cm daha kısadır ve tip E brakidaktili görülür. 50 yaşından önce hipertansiyon ilişkili inme nedenli mortalite sıktır. Esansiyel hipertansiyona benzer bir hipertansiyon tablosu mevcuttur ve laboratuvar bulguları normaldir. Standart antihipertansif tedaviler dışında spesifik bir tedavi mevcut değildir (25, 26).

SONUÇ

Pek çok farklı monogenik hipertansiyon sendromları mevcut olmakla birlikte klinisyenlerin bu sendromların varlığının farkında olması önemlidir. Hipokaleminin eşlik ettiği, dirençli ya da ileri evre hipertansiyonu olan vakalarda ve özellikle çocukluk ve adölesan çağlarında başlayan hipertansiyon varlığında monogenik hipertansiyon sendromlarından şüphelenilmelidir. Hipertansiyon hastalarında aile öyküsünün sorgulanması; olası genetik hipertansiyon sendromlarının yakalanması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Nanfang L. Secondary hypertension. 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House;2014.
2. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, et al. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: the expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*.2018;178:R101–11.
3. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *NatGenet*. 2018;50:355–61.
4. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human Mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*.2008;93(8):3117–23
5. Lenzini L, Prisco S, Caroccia B. Saga of familial hyperaldosteronism: yet a new channel. *Hypertension*. 2018;71:1010–4.
6. Rösler A, Leiberman E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet*. 1992;42:827.
7. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4707–10.
8. Lashansky G, Saenger P, Dimartino-Nardi J, et al. Normative data for the steroidogenic response of mineralocorticoids and their precursors to adrenocorticotropin in a healthy pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1491.
9. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1994;23:341.

10. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2001;30:101–19.
11. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:71–8.
12. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet*. 2004;36:228.
13. Morineau G, et al. Apparent mineralocorticoid excess: report of six new cases and extensive personal experience. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3176–84.
14. Palermo M, CHL S, Mantero F, et al. Urinary free cortisone and the assessment of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol*. 1996;45(5):605–11.
15. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;88(6):2384–92.
16. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, et al. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010;75(1):1–12.
17. Chrousos GP. The glucocorticoid receptor gene, longevity, and the complex disorders of Western societies. *Am J Med*. 2004;117:204–7.
18. Pagani L, Diekmann Y, Sazzini M, et al. Three reportedly unrelated families with Liddle syndrome inherited from a common ancestor. *Hypertension*. 2018;71(2):273–9.
19. Caretto A, Primerano L, Novara F, et al. A therapeutic challenge: Liddle's syndrome managed with amiloride during pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:156250
20. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001;293(5532):1107–12.
21. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paranglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):174–83.
22. Astrom K, Cohen JE, Willett-Brozick JE, Aston CE, Baysal BE. Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect. *Hum Genet*. 2003;113(3):228–37.
23. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2851–8.
24. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190–208
25. Maass PG, Aydin A, Luft FC, et al. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly. *Nat Genet*. 2015;47(6):647–53.
26. Schuster H, et al. A cross-over medication trial for patients with autosomal-dominant hypertension with brachydactyly. *Kidney Int*. 1998;53:167–72