

Revisão/Atualização em Hipertensão Arterial: Hipertensão arterial monogênica

José Jayme Galvão de Lima

Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Endereço para correspondência: Prof. Dr. José Jayme G. de Lima
Rua Enéas Carvalho Aguiar, 44
05403-000, São Paulo SP
Tel/Fax: (011) 6038-5048

Introdução

O termo hipertensão monogênica corresponde a um grupo de doenças, em geral raras, que resultam da mutação em um único gene e que se manifestam precocemente durante a vida. O efeito exercido pela mutação sobre a pressão arterial costuma ser de grande magnitude, de sorte que a influência de fatores não genéticos sobre a expressão da doença é relativamente pequeno. Este tipo de hipertensão difere em muitos aspectos da hipertensão essencial. Esta última apresenta alta prevalência, ocorre predominantemente a partir da terceira década e depende da interação entre fatores ambientais e vários genes exercendo efeitos individuais modestos sobre a pressão arterial. Além disto, em virtude de ser causada por alteração em um único gene, a herança da hipertensão monogênica é mendeliana, o que facilita enormemente a tarefa da análise genética destas patologias. Apesar destas diferenças e da raridade da hipertensão monogênica, a identificação dos genes responsáveis tem importância que excede aquela relacionada com a própria doença, uma vez que pode permitir uma melhor compreensão da patogenia de formas mais comuns de hipertensão arterial. Além disto, uma vez que a expressão das alterações genéticas são variáveis nos portadores das mutações, é possível que alguns

indivíduos atualmente classificados como hipertensos essenciais sejam, na verdade, portadores de formas menos graves de hipertensão monogênica.

Geneticistas utilizam a análise de segregação para determinar se a herança de uma doença familiar é mendeliana. Esta técnica permite concluir se a doença é causada por um único gene atuando de forma recessiva ou dominante ou ainda se sua herança é autossômica ou ligada ao sexo.¹ Uma vez estabelecida a natureza monogênica da doença, pode-se recorrer a uma análise de ligação ("linkage analysis") para mapear o gene responsável, isto é, determinar sua localização no cromossoma. Em uma análise de ligação, membros de uma família são submetidos à tipagem de diversos marcadores de DNA dispersos no genoma. Se o fenótipo da doença (por exemplo, hipertensão e hipocalcemia) e um determinado marcador genético cossegregam, isto é, são herdados em conjunto com uma frequência maior do que aquela atribuível ao acaso, pode-se concluir que o locus do gene defeituoso e aquele do marcador encontram-se próximos um do outro no mesmo cromossoma. Técnicas de biologia molecular são requeridas para sequenciar a região cromossômica, identificar a alteração genética envolvida e, eventualmente, desenvolver testes altamente específicos que permitam identificar portadores da doença. Discutiremos em seguida, algumas variedades melhor estudadas de hipertensão monogênica humana. Curiosamente, com uma única exceção, todas estão associadas primariamente a distúrbios do metabolismo do sódio não havendo ainda casos descritos de hipertensão monogênica cujo mecanismo básico envolva aumento da resistência vascular.

Aldosteronismo suprimível por glicocorticóide ("glucocorticoid-remediable aldosteronism")

Esta patologia tem um caráter autossômico dominante e decorre de uma mutação no cromossoma 8.^{2,3} A maior parte dos indivíduos afetados assemelham-se clinicamente a portadores de hiperaldosteronismo primário, porém muitos são indistinguíveis de hipertensos essenciais. A alteração genética responsável decorre de recombinação intragênica envolvendo dois genes que codificam para a síntese de enzimas envolvidas na síntese de mineralocorticóides: o da 11 β -hidroxilase e o da aldosterona sintase. O novo gene assim formado incorpora a região reguladora do gene da 11 β -hidroxilase e a região codante da aldosterona sintase. Este gene codifica para a síntese de aldosterona, porém encontra-se sob controle do ACTH (que regula a expressão da 11 β -hidroxilase) e não da angiotensina II, como ocorre normalmente. Pequenas doses de dexametasona suprimem o ACTH, bloqueando a secreção ectópica da aldosterona. Uma vez que os indivíduos afetados apresentam cópias normais dos genes da aldosterona sintase e da 11 β -hidroxilase, administração de dexametasona suprime apenas a função do gene anormal, sem causar outras alterações metabólicas. Alternativamente os pacientes podem ser tratados por antagonistas específicos do receptor tubular renal para mineralocorticóide ou para o canal epitelial de sódio (ENaC). Atualmente já existem testes altamente sensíveis e específicos que permitem identificar o gene anormal, de sorte que portadores podem ser tratados antes que a doença se manifeste.

Síndrome de excesso aparente de mineralocorticóide

Esta é uma doença autossômica recessiva causada por mutação do gene que codifica para a síntese da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase, uma das enzimas responsável pela inativação do cortisol.^{4,5} O gene que codifica para esta enzima, HSD11B2, está localizado no cromossoma 16.⁶ Os indivíduos afetados apresentam evidência clínica de excesso de mineralocorticóide (hipertensão, hipocalemia, alcalose metabólica, isostenúria) acompanhada por supressão da renina e aldosterona, na ausência de elevação de outros mineralocorticóides. A descoberta de que os pacientes apresentam aumento dos níveis plasmáticos de cortisol e capacidade diminuída de metabolizar

este hormônio apontam para uma alteração do metabolismo glicocorticóide como causa desta síndrome. A explicação deste aparente paradoxo reside em alguns aspectos do metabolismo dos corticosteróides só recentemente revelados.⁵ In vivo, cortisol apresenta baixa atividade mineralocorticóide apesar de exibir, in vitro, alta afinidade por receptores de mineralocorticóides. Células que expressam receptores para mineralocorticóides inativam cortisol através da liberação da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase, sendo assim protegidas do seu efeito. Na ausência da enzima, altas concentrações de cortisol são disponíveis para se ligar ao receptor correspondente, exercendo desta forma todo o seu potencial mineralocorticóide. O mecanismo descrito acima tem sido invocado para explicar outros tipos de hipertensão, como a associada à síndrome de Cushing e à síndrome de resistência a glicocorticóide causada por mutação no receptor de glicocorticóide.⁷ Entre as formas adquiridas de hipertensão, aquela secundária à ingesta de alcaçuz ("licorice"), parece também ser devida ao efeito inibidor exercido por um dos componentes desta substância sobre a 11 β -hidroxiesteróide hidroxilase.³

Síndrome de Liddle

Esta é uma síndrome autossômica dominante causada por mutações em genes localizados no cromossoma 16.⁸ Como a anterior, caracteriza-se por retenção de sódio e água, hipocalemia e supressão da aldosterona e renina. Na síndrome de Liddle a alteração genética causa a formação defeituosa de duas das três subunidades que compõem a proteína reguladora do canal epitelial de sódio (ENaC) do néfron distal levando a absorção excessiva de sódio. O ENaC é composto por três subunidades, α , β e γ . Só as unidades β e γ são envolvidas na patogênese da síndrome de Liddle e pacientes com mutações nos genes de ambas as subunidades têm sido descritos.⁸ O canal epitelial de sódio está sob controle da aldosterona, porém tratamento com espirolactona ou com outros bloqueadores de receptores de mineralocorticóides não alteram as manifestações da síndrome. Por outro lado, drogas que atuam diretamente sobre o ENaC, inibindo o transporte de sódio, tais como amelioride e triantereno, são eficazes. Foi descrito um caso em que transplante renal fez desaparecer as manifestações da síndrome,⁹ enfatizando o papel do rim como o órgão efetor. Existe outra doença causada por alteração em genes que codificam para

J. J. Galvão de Lima - Revisão/Atualização em Hipertensão Arterial

subunidades do ENaC, mas que resulta em uma condição que é quase a imagem em espelho da síndrome de Liddle. Trata-se do pseudohipoaldosteronismo tipo 1, uma condição caracterizada por hipotensão, perda de sódio, hipercalemia e hiperreninismo devido à total desfuncionalização do ENaC.

Deficiência de 11 β -hidroxilase

Esta doença é herdada como um caráter recessivo autossômico e faz parte da síndrome de hiperplasia adrenal congênita. Caracteriza-se por virilização, deficiência de síntese de cortisol, elevação compensadora dos níveis de ACTH e hiperplasia adrenal. A deficiência da 11 β -hidroxilase leva ao acúmulo dos mineralocorticóides 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona que, por sua vez, causam retenção de sódio e hipertensão. Estudos em famílias afetadas incriminam mutações no gene CYP11B1, localizado no braço longo do cromossoma 8.¹⁰ A doença pode ser diagnosticada inclusive no período pré-natal por métodos de biologia molecular. Tratamento com dexametasona controla a maior parte das manifestações clínicas.

Síndrome de hipertensão arterial e braquidactilia

Esta é uma condição autossômica dominante caracterizada por estatura reduzida, hipertensão arterial grave e braquidactilia. Em famílias afetadas, hipertensão e braquidactilia cossegregam em 100% dos casos. Recentemente, Luft et al.¹¹ estudaram detalhadamente um "pedigree" formado por mais de 50 indivíduos e mapearam o gene responsável no cromossoma 12. Nenhum mecanismo foi até agora identificado que explique a hipertensão. Os sistemas simpático e renina-angiotensina respondem normalmente a manobras de estimulação e supressão, enquanto que as funções renal, adrenal, tireóidea e paratireóidea não estão alteradas. Insuficiência renal, cardíaca e

coronária parecem ser eventos raros mas acidente vascular cerebral é uma complicação frequente.

Referências

1. Kurtz TW. Genetics of essential hypertension. *Am J Med.* 1993; 94: 77-84
2. Lifton PR. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Nature.* 1996; 272: 676-680
3. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992; 355: 262-265
4. Hingorani AD, Brown MJ. Identifying the genes for human hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11: 575-586
5. Stewart PM, Corrie JET, Shackleton CHL, Edwards CRW. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. A defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Invest.* 1988; 82: 340-349
6. Wilson RC, Krozowski ZS, Li K, Obeyesekere VR, Razzaghy-Azar M, Harbison MD, Wei JO, Shackleton CHL, Funder JW, New MI. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2263-2266
7. Karl M, Lamberts SWJ, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA, Hurley DM, Accili D, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 683-689
8. Shhinkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill, Jr JR, Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP. Liddle's syndrome: heritable hypertension caused by mutations in the β -subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994; 79: 407-414
9. Botero-Velez, M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited-a disorder of sodium transport in the distal tubule. *N Engl J Med.* 1994; 330: 178-181
10. Helmberg A, Ausserer B, Kofler R. Frame shift by insertion of 2 basepairs in codon 394 of CYP11B1 causes congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 β -hidroxylase defficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1278-1281
11. Luft FC, Wienker T, Shuster H, Bähring S, Bilginturan N, Toka H, Gilbert D, Haller H, Volhard F. Severe autossomal dominant hypertension and brachydactyly in a unique turkish kindred maps to human chromosome 12Q13. 16th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension, Glasgow. 1996, S6