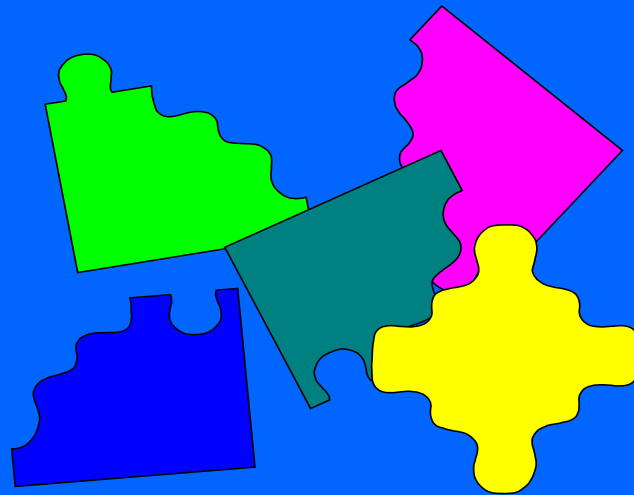


MONOGENNÍ HYPERTENZE



Z. Doležel, D. Dostálková, L. Dostalová Kopečná J. Štarha J.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

α ω

↳ Dětský věk a hypertenze (HT)

- měření TK, percentilové grafy
preventivní prohlídky
- kooperace PLDD a nemocniční
pediatr
- včasná léčba HT



Dětský věk a HT

- prevalence HT cca 4-5%
(detekce HT,
↑ nadváha a obezita)
- HT primární x sekundární
- chybí objektivní studie

Sekundární HT

- Monogenní HT (MHT)

mutace v jednom genu

↳ změna genového produktu

- ▲ porucha transportu elektrolytů v tubulárním úseku nefronu

- ▲ tvorba/aktivita mineralokortikoidů

~~~~~

↓ PRA (nízkoreninová HT)

# Familiární hyperaldosteronismus typ 1

**Genetika:** AD; chromozom 8q24.3

rekombinace mezi geny (CYP11B1 a CYP11B2)

↳ hybridní gen

↳ hybridní steroidy

**Klinika:** dětský věk (> 10 r.), HT (±), cefalea, tinitus, epistaxe, svalová slabost, dysrytmie

**Laboratoř:** hypokalémie (±), MAL, ↑ Aldosteron, ↑ Aldosteron v moči; molekulární genetika

**Léčba:** kortikoidy  
spironolakton/amilorid

# Familiární hyperaldosteronismus typ 2

**Genetika:** AD; chromozom 7p22 (?)

? genetická abnormita

**Klinika:** HT u dětí není, objevuje se až v dospělosti

**Laboratoř:** hypokalémie ( $\pm$ ), MAL,  $\uparrow$  Aldosteron,

$\uparrow$  Aldosteron v moči

nutno vyloučit FH 1 (!)

**Léčba:** spironolakton

# Familiární hyperaldosteronismus typ 3

**Genetika:** AD; chromozom ??

? genetická abnormita

**Klinika:** dětský věk, závažná HT (orgánové poškození)

**Laboratoř:** hypokalémie, MAL ( $\pm$ ),  $\uparrow\uparrow$  Aldosteron,  
 $\uparrow$  Aldosteron v moči

**Léčba:** oboustranná adrenalektomie



farmakoterapie HT je neúčinná

# Liddleův syndrom

**Genetika:** AD; chromozom 16p

mutace  $\beta$  nebo  $\gamma$  podjednotky Na-kanálu (ENaC)

**Klinika:** dětský věk (max. školní), HT - cefalea, tinitus, epistaxe, svalová slabost, dysrytmie

**Laboratoř:** hypokalémie, MAL, hypokalcémie ( $\pm$ )

↓ Aldosteron

hypokalemická nefropatie

↳ polyurie, polydipsie

molekulární genetika

**Léčba:** amilorid/triamteren

kalium



# KAZUISTIKA 1

**RA** - otec (40r.) má od 18 r. zjištěnu  $\uparrow$ TK, jasný Dg závěr  
neučiněn, aktuálně léčen trojkombinací antihypertenziv,  
efekt  $\pm$   
matka otce (babička pacienta) dlouhodobě sledována pro  
 $\uparrow$ TK, opět bez Dg závěru; v minulosti vysloveno  
podezření na primární hyperaldosteronismus



U chlapce potíže přetrvávaly nadále, vč. laboratorních abnormit.

.....

**II. DK (8 r.)** - výška 135 cm (25. - 50. perc.),  
hmotnost 27 kg (10. - 25. perc.)  
↑TK 140/90/8 cm/PHK (\* 116/77)

Abnormální hodnoty (bez farmakoterapie):

**Sérum/krev** (mmol/l) - Na 149,3 ↑, K 2,4 ↓, Ca celk. 2,0 ↓,  
HCO<sub>3</sub> 30,3 ↑, pH 7,5 ↑

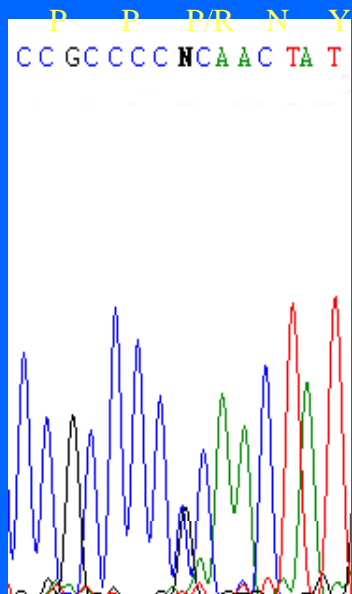
Ald 0,06 nmol/l ↓, PRA 0,135 nmol/l/hod ↓

**Moč** (24h, mmol) - Na 74,7 ↓, K 19,8 ↓, Cl 76,6 ↑

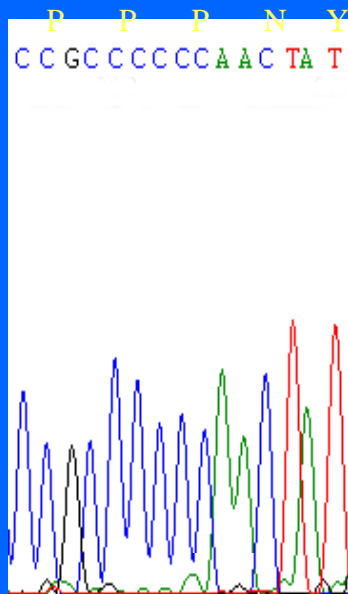
Σ ~ GF, USV + Doppler, katecholaminy, 17-ketosteroidy, kortizol,  
deoxykortikosteron

## **Naše Dg: Liddleův syndrom (LS)**

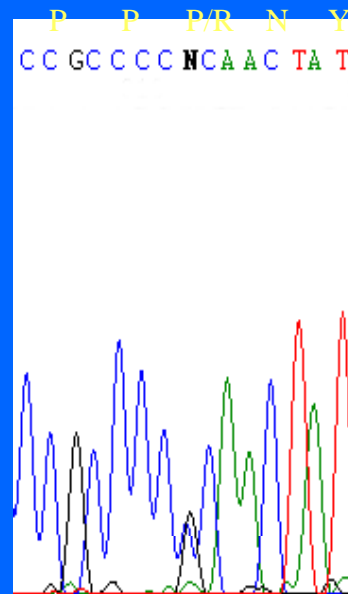
**DNA analýza (pacient, jeho sestra, otec a matka):  
u chlapce a otce prokázána mutace P616R  
v  $\beta$ -podjednotce epiteliálního-amilorid  
senzitivního sodíkového kanálu (ENaC)**



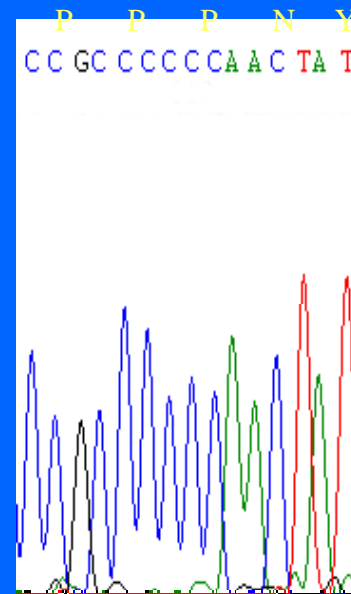
**Proband**



Probandova matka



**Probandův otec**



Probandova sestra

Obrázek 1: DNA analýza identifikující mutaci P616R v  $\beta$ ENaC u probanda a jeho otce

# CAH (11 $\beta$ -OH, 17 $\alpha$ -OH)

Genetika: AR

↑ DOC

↳ ↑ ACTH

Klinika: 11 $\beta$ -OH - ženský pseudohermafroditismus

17 $\alpha$ -OH

- ♂ mužský pseudohermafroditismus/virilizace
- ♀ opoždění sexuální maturace

- život ohrožující hypofunkce nadledvin chybí

Laboratoř: hypokalémie, ↓ Aldosteron

molekulární genetika

Léčba: kortikoidy

estrogeny/androgeny, plastika genitálu

# Gordonův syndrom

Genetika: AD; chromozom ?

mutace kináz WNK1 a WNK4

WNK4

↳ NCCT ( $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ ) → ↑  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  → ↑ TK

WNK4 → ROMK → ↑  $\text{K}^+$

WNK1 ? ↔ WNK4

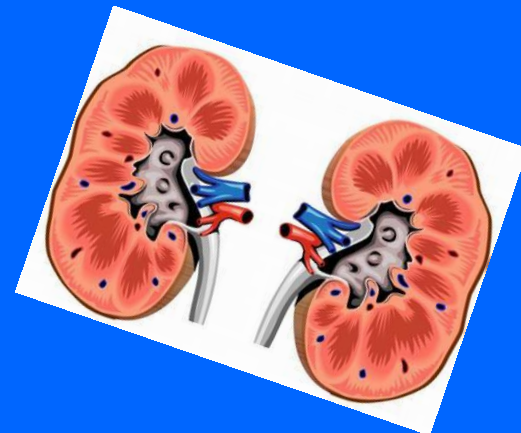
👉 Esenciální hypertenze ! ?

# Gordonův syndrom

**Klinika:** malý vzrůst, svalová slabost, abnormity dentice, porucha intelektu, HT (20 - 30 r.)

**Laboratoř:** hyperkalémie, MAC, ↓ Aldosteron  
molekulární genetika

**Léčba:** thiazidová diuretika, omezení NaCl





# Syndrom zdánlivé nadprodukce/nadbytku mineralokortikoidů

## Genetika: AR

mutace genu (HSD11B2) → ↓ 11β-OHSD2  
→ ↑ intracelulárního kortizolu → ↑ mineralo-  
receptoru

**Klinika:** dětský věk, HT, příznaky hypokalémie

**Laboratoř:** hypokalémie, MAL, ↓ Aldosteron,  
v moči ↑ [ volný kortizol : volný kortizon]  
molekulární genetika

**Léčba:** spironolakton

# POZOR – získaná varianta

Syndromu zdánlivé nadprodukce/nadbytku mineralokortikoidů

☞ HT, hypokalémie, MAL

Proč? – ektopická produkce ACTH

↑ lékořice, grapefruit (flavonoidy)



# Mutace mineralokortikoidního receptoru

**Genetika:** dědičnost ?

ženy

**Klinika:** chybí fenotypické projevy

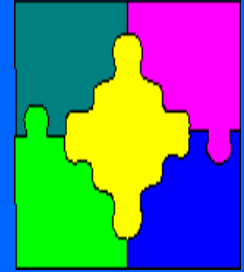
manifestace v graviditě → hormonální  
dysbalance → ↑↑↑ HT

▲ **Diff.dg** ~ Eklampsie - chybí edémy,  
proteinurie,  
neurologické příznaky

**Laboratoř:** hypokalémie ( $\pm$ ), ↓ Aldosteron,

**Léčba:** ukončení gravidity

# MONOGENNÍ HYPERTENZE



Lze přehlednout: HT, hypokalémii,  
dysmorfní rysy

Důležité:

- RA neobjasněné HT
- údaj o monogenní HT
- opakování laboratorních vyšetření ( $K^+$  2,9...3,0...2,7...???)

Prognóza: fce ledvin intaktní  
orgánové projevy HT



DĚKUJI ZA POZORNOST