

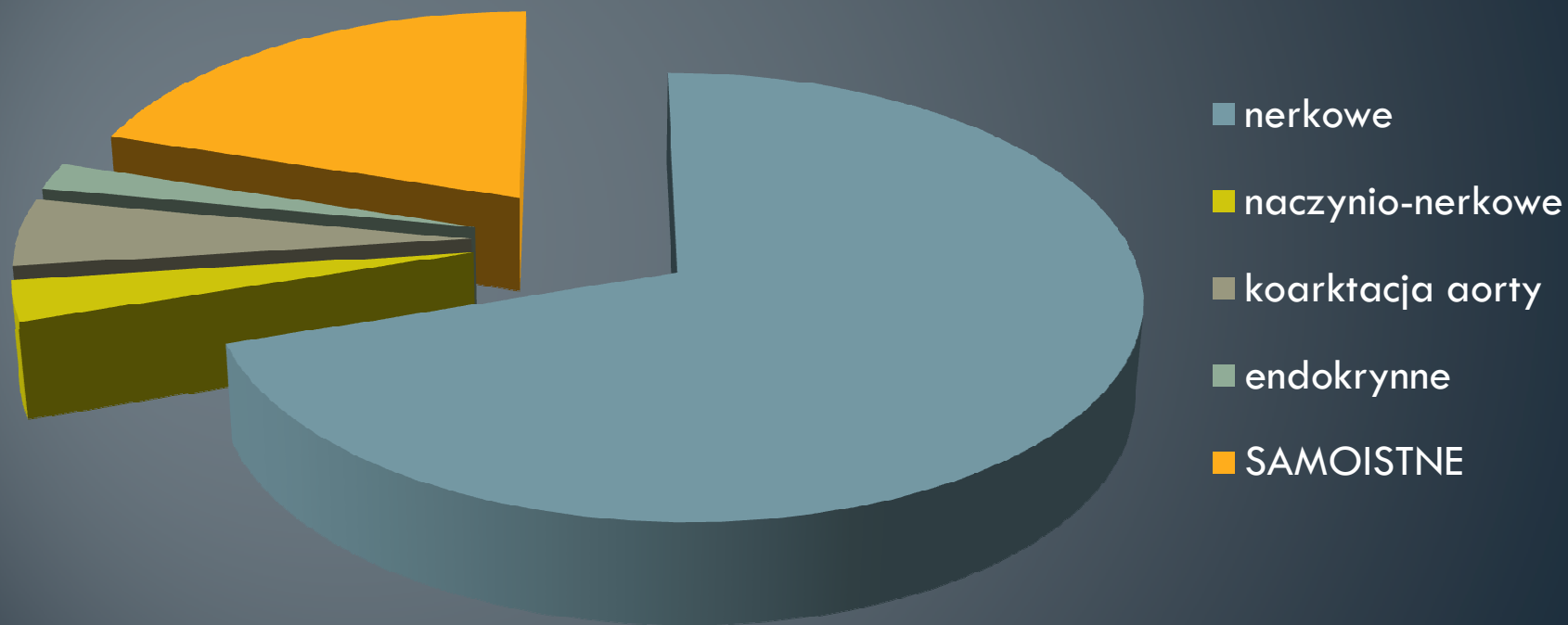
# Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego u dzieci

Aleksandra Żurowska  
Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii  
i Nadciśnienia GUMed

# Magia genetyki



# PRZYCZYNY NADCISNIENIA TĘTNICZEGO U DZIECI



# Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym

## NADCIŚNIENIE WTÓRNE

### NERKOWE:

ARPKD, ADPKD , stwardnienie guzowate

naczyniowo-nerkowe: NF1

### HORMONALNE:

Pheochromocytoma/paraganglioma w przebiegu MEN1, NF1, choroby Hippel-Lindaua

CAH- Wrodzony przerost nadnerczy

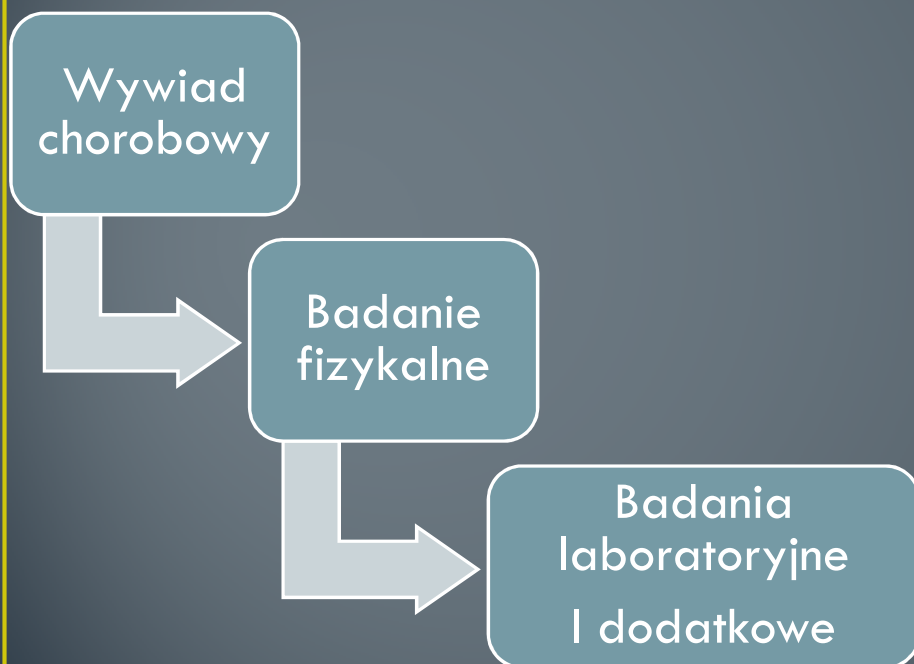
## NADCIŚNIENIE SAMOISTNE

Nadciśnienie monogenowe

### INNE :

Zespół Turnera  
Zespół Williamsa  
Zespół Alagille  
AD nadciśnienie z bradydaktylią

# Algorytm diagnostyczny nadciśnienia wtórnego u dzieci



ARPKD/ADPKD

Zespół Turnera

Neurofibromatosis t 1

Stwardnienie guzowate

Zespół Williamsa

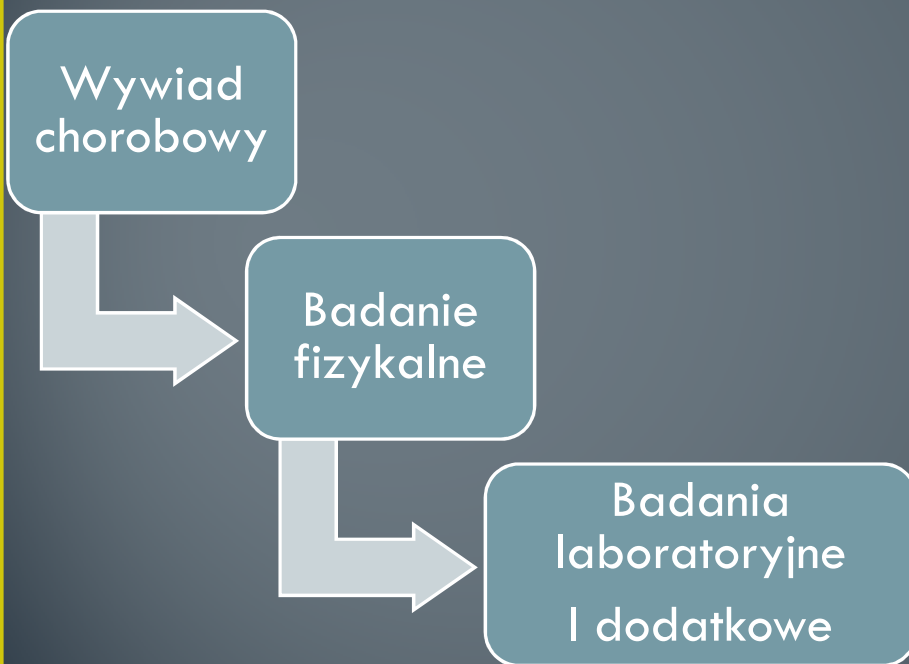
Wrodzony przerost nadnerczy

Z Allagille

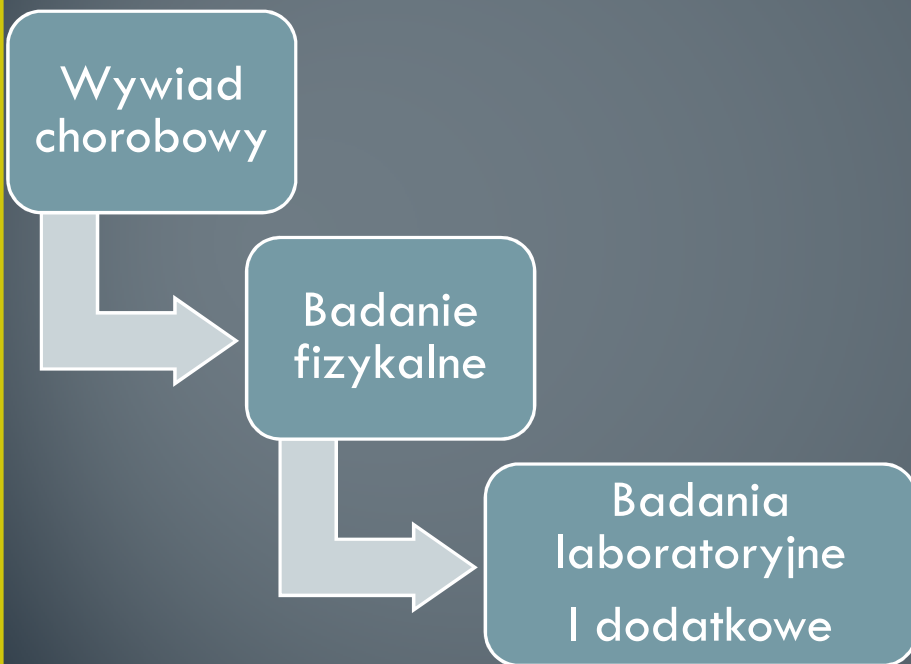
AD nadciśnienie z bradydaktylią

Pheochromocytoma/paraganglioma w przebiegu MENt1, NFt1, choroby Hippel-Lindaua

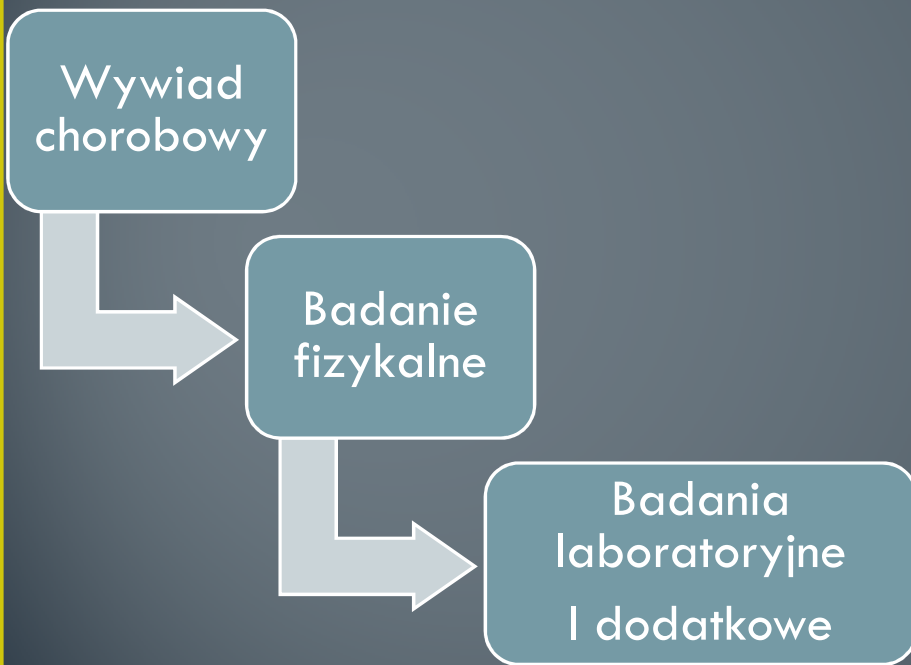
# ARPKD - Autosomalnie recesywna torbielowatość nerek



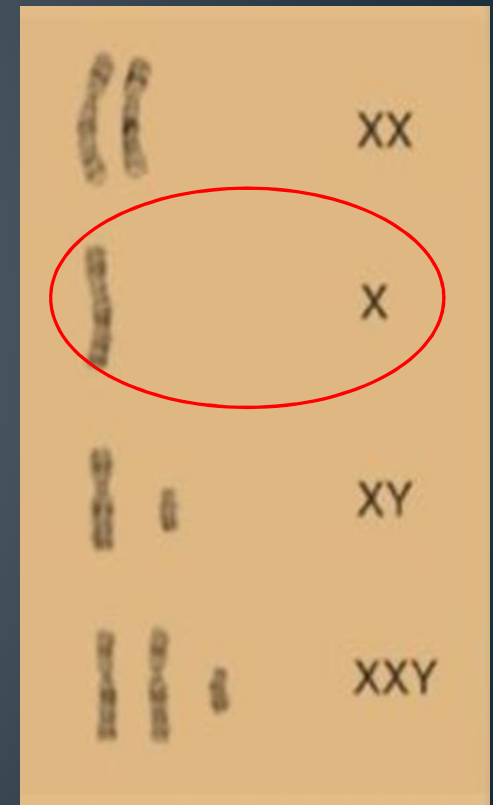
# ADPKD – autosomalnie dominująca postać torbielowatości nerek



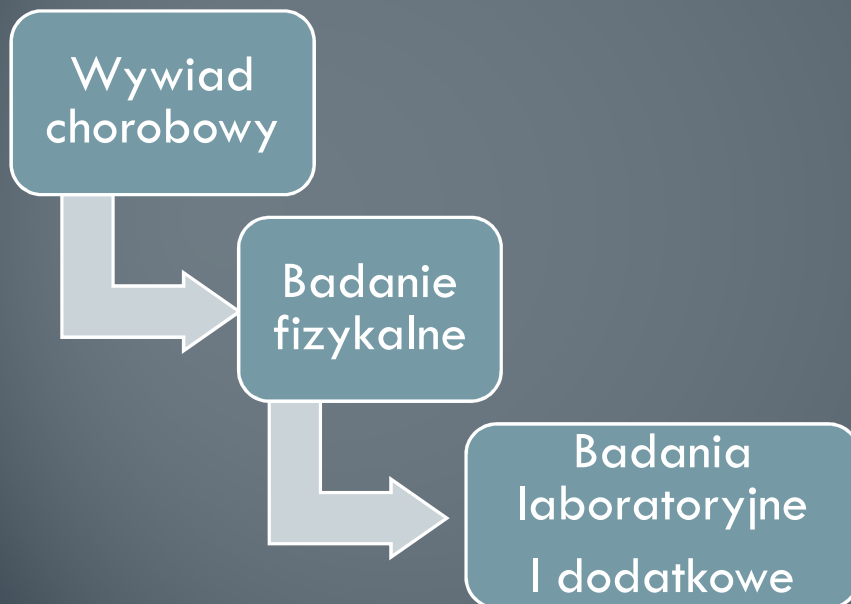
# Zespół Turnera



## Kariotyp XO

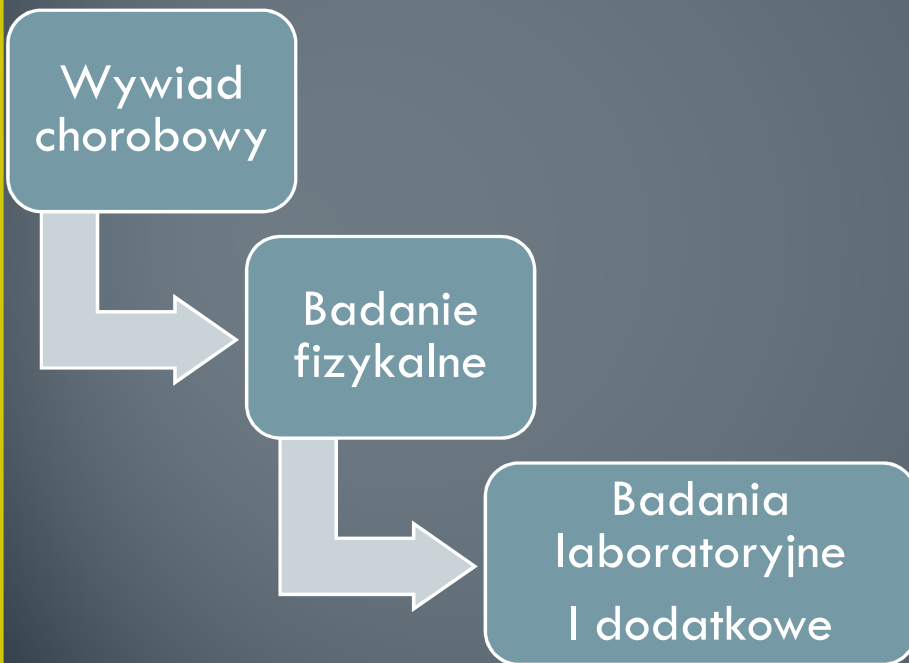


# Zespół Williamsa (delecja genu elastyny - 7q11.23 chromosomu 7) rozpoznanie genetyczne

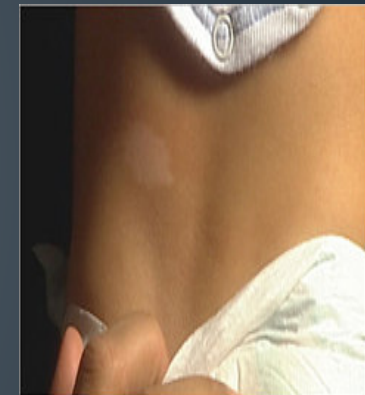
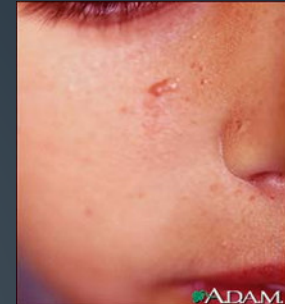


99% chorych ma delecję w rejonie 7q11.23 chromosomu 7 w którym kodowany jest gen elastyny i 26 innych genów.

# Stwardnienie guzowate ( mutacje genu kodującego neurofibromin TSC1, TSC2)



1. Zmiany skórne  
angiofibroma,  
„Shagreen patch”,  
collagenoma,  
periungual fibroma
2. Zmiany CUN
3. Rhabdomyoma serca
4. AML, LAM nerek
5. Zmiany oczne  
hamartoma siatkówki



## Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym

### **NADCIŚNIENIE WTÓRNE** nerkowe:

ARPKD, ADPKD ,  
stwardnienie guzowe  
naczyniowo-nerkowe: NF1

### **NADCIŚNIENIE SAMOISTNE**

**Nadciśnienie  
monogenowe**

### **NADCIŚNIENIE WTÓRNE** hormonalne:

Pheochromocytoma/paragan  
glioma w przebiegu MEN1,  
NF1, choroby Hippel-  
Lindau

CAH- Wrodzony przerost  
nadnerczy

### **NADCIŚNIENIE WTÓRNE** inne :

Zespół Turnera  
Zespół Williamsa  
Zespół Alagille  
AD nadciśnienie z  
bradydaktylią

## Nadciśnienie monogenowe

ORPHANET: rzadkie choroby występują rzadko, ale pacjenci z chorobami rzadkimi występują często

**Dotychczas poznano 12 mutacji genowych i określono 8 zespołów chorobowych, których głównym, często jedynym objawem jest nadciśnienie tętnicze.**

**Nadciśnienie tętnicze może być ciężkie, ale opisywane są również przypadki nadciśnienia umiarkowanego lub niewielkiego stopnia.**

**Schorzenia te są na tyle częste , że powinny być uwzględnione w różnicowaniu przyczyn nadciśnienia tętniczego u dzieci.**

# Monogenowe nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie niskoreninowe

AME

CAH

GRA

Liddle

Gordon

1. Mutacje prowadzące do niedoborów enzymów regulujących syntezę hormonów steroidowych lub ich aktywność

2. Nadmierna synteza aldosteronu, niekontrolowana fizjologicznymi mechanizmami

3. Mutacje prowadzące do nadmiernej aktywności transporterów Na i Cl

# Badania sugerujące nadciśnienie monogenowe

Wywiad rodzinny sugerujący dziedziczenie AD lub AR

Wywiad ciężkiego nadciśnienia od młodego wieku

W badaniach laboratoryjnych:

**niski K , zasadowica**

wysoki TTKG  $> 2$  (transtubular potassium gradient

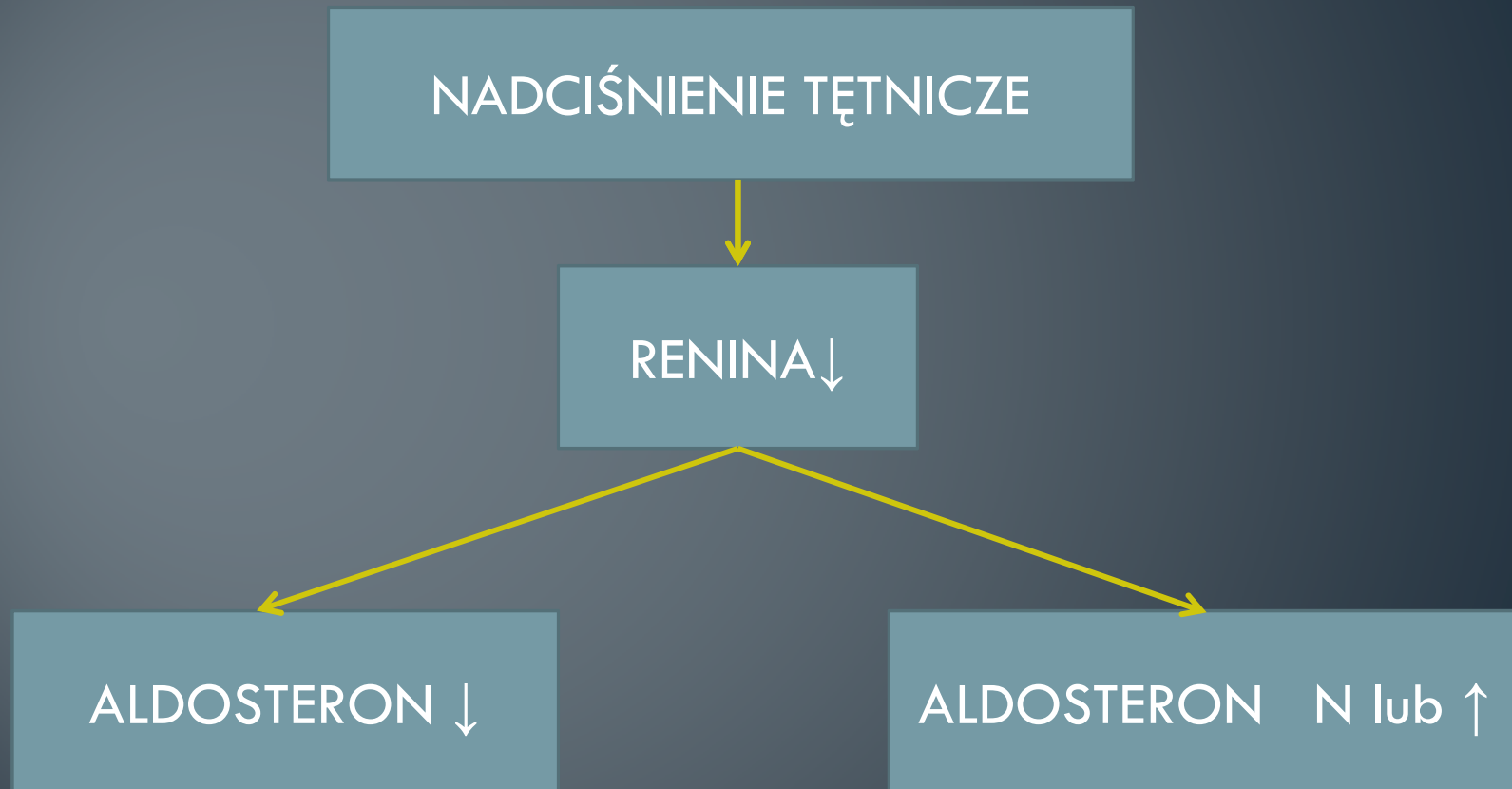
(K moczu x osmolarność osocza / K osocza x osmolarność moczu)

wysoki K, kwasica

**niska renina**

hipourikemia

# Algorytm diagnostyczny monogenowego nadciśnienia tętniczego – „nadciśnienia niskoreninowego”



# Algorytm diagnostyczny monogenowego nadciśnienia tętniczego „nadciśnienia niskoreninowego”

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

RENINA ↓

ALDOSTERON ↓

Badanie fizykalne bez zmian, K ↓ lub N

+ wywiad rodzinny

- wywiad rodzinny

Prawidłowy profil  
steroidowy moczu

Nieprawidłowy profil  
steroidowy moczu

**ZESPÓŁ LIDDLE**

**APPARENT  
MINERALOCORTICOID  
EXCESS**

Badanie fizykalne nieprawidłowe

Obojnactwo, opóźnione  
pokwitanie, amenorrhoea,  
wyrilizacja, przedwczesne  
pokwitanie

Nieprawidłowy profil  
steroidowy moczu

**WRODZONY PRZEROST  
NADNERCZY  
Typ IV lub typ V**

# Algorytm diagnostyczny monogenowego nadciśnienia tętniczego „nadciśnienia niskoreninowego”

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

RENINA ↓

ALDOSTERON N lub ↑

K ↓ lub normalny

Aldosteron/ renina ↑

Nieprawidłowy profil steroidowy moczu

Poprawa po sterydach i/lub antagonistach  
receptora mineralokortykoidowego

**GRA GLUCOCORTICOID REMEDIABLE  
ALDOSTERONISM**

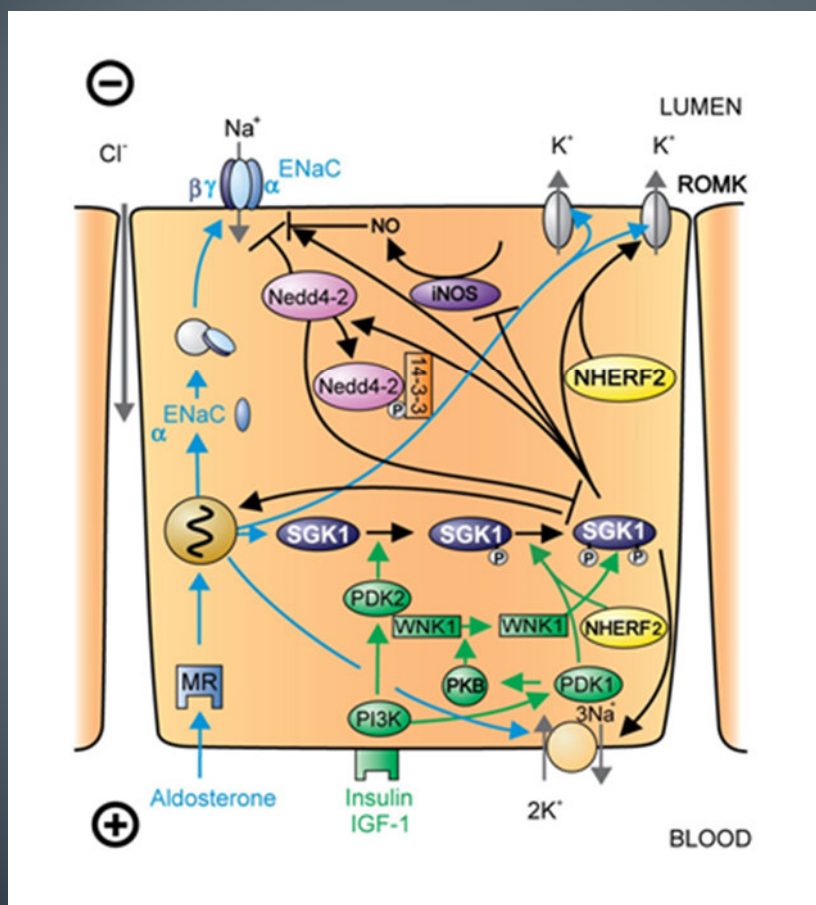
K ↑ ( lub normalny)

Prawidłowy profil steroidowy  
moczu

Poprawa po niskiej dawce  
tiazydów

**ZESPÓŁ GORDONA**

# Zespół Liddle'a - nadmierne wchłanianie sodu niezależne od mineralokortykoidów



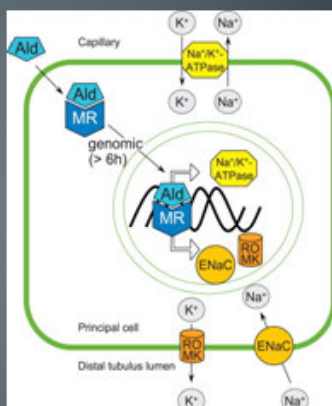
Nadmierna reabsorpcja Na przez ENaC (nabłonkowy kanał sodowy - epithelial sodium channel) wskutek mutacji typu „gain-of-function”

AD dziedziczenie

Wczesny początek nadciśnienia, hypokaliemia, zasadowica, niska renina, niski aldosteron

Leczenie: dieta niskosolna  
amiloride, triamterene (hamujące ENaC)

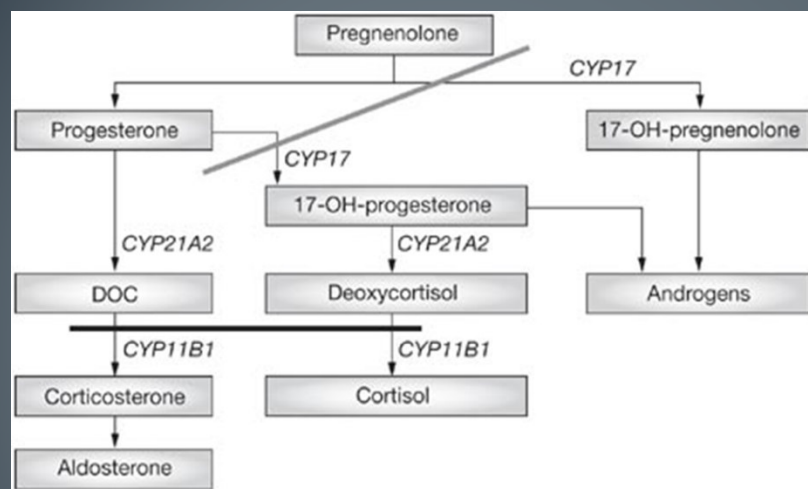
# AME- mutacja 11BDH2- 11beta dehydrogenazy t2



Kortyzol aktywuje MR  
towarzyszy nefrokalcynoza

1. Blokada MR spironolactone (2-10mg/kg) z tiazydami celem obniżenia RR i zmniejszenia hiperkalcurii.
2. Komplementarnie sterydy celem blokady ACTH i zmniejszenia syntezy endogennego kortyzolu

# WPN + IV (CYP11B1) (niedobór 11-beta-hydroxylazy)



Nadprodukcja androgenów i DOC deoksycortozolu:

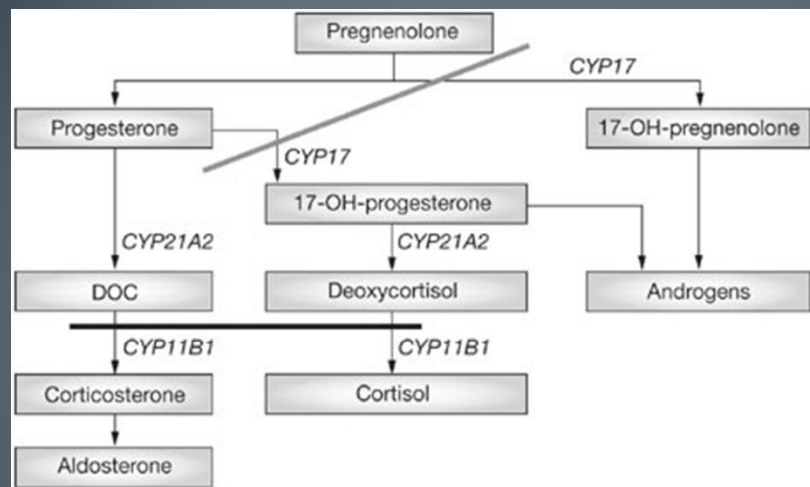
Wirylizacja dziewczynek, przedwczesne dojrzewanie chłopców.

Charakterystyczny profil steroidowy moczu:

Leczenie:

1. suplementacja steroidów
2. antagoniści MR:  
spironolakton, eplerenone

# WPN + V (mutacje CYP17A1: niedobór 17-alpha-hydroksylazy)



Niedobór kortyzolu i hormonów płciowych i nadmiar mineralokortykoidów:  
Amenorrhea u dziewczynek, obojnactwo chłopców, opóźnione dojrzewanie

## Leczenie:

1. suplementacja steroidów i hormonów płciowych
2. antagoniści MR: spironolakton, eplerenone

Charakterystyczny profil steroidowy moczu:

**Table 1** Characteristics of and treatments for monogenic forms of low-renin hypertension

<b>Table 1</b> Characteristics of and treatments for monogenic forms of low-renin hypertension.						
Disorder	Age of onset	Pattern of inheritance	Aldosterone level	Serum potassium level	Genetic test (reference)	Treatment <sup>h</sup>
FH-I (GRA) <sup>a</sup>	Second or third decade	Autosomal dominant	High	Decreased in 50% of cases; marked decrease with thiazides	Commercial	Glucocorticoids
FH-II <sup>a</sup>	Middle	Autosomal dominant	High	Low to normal	Research (11)	Spirolactone, eplerenone
DOC oversecretion due to CAH <sup>b,c</sup>	Childhood	Autosomal recessive	Low	Low to normal	Research (25)	Glucocorticoids
Activating MCR mutation exacerbated by pregnancy <sup>d</sup>	Second or third decade	Unknown	Low	Low to normal	Research (14,15)	Delivery of fetus
AME <sup>b,e</sup>	Childhood	Autosomal recessive	Low	Low to normal	Commercial	Spirolactone, dexamethasone
Liddle syndrome <sup>f</sup>	Third decade	Autosomal dominant	Low	Low to normal	Commercial	Amiloride, triamterene
Gordon's syndrome <sup>g</sup>	Second or third decade	Autosomal dominant	Low	High	Research (22)	Thiazide diuretic, low-sodium diet

<sup>a</sup>Due to hyperaldosteronism. <sup>b</sup>Due to production of non-aldosterone mineralocorticoids. <sup>c</sup>Acquired forms due to DOC-producing tumors. <sup>d</sup>Due to increased activity of MCRs. <sup>e</sup>Acquired forms due to either licorice ingestion or ectopic ACTH secretion. <sup>f</sup>Due to increased activity of sodium channels. <sup>g</sup>Due to increased activity of Na-Cl co-transporter in the distal tubule. <sup>h</sup>Specific for underlying mechanisms (other forms of treatment, including different antihypertensive medications, might be needed to adequately control blood pressure). Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; AME, apparent mineralocorticoid excess; CAH, congenital adrenal hyperplasia; DOC, deoxycorticosterone; FH-I, familial hyperaldosteronism type I; FH-II, familial hyperaldosteronism type II; GRA, glucocorticoid-remediable aldosteronism; MCR, mineralocorticoid receptor.

Garovic VD *et al.* (2006) Monogenic forms of low-renin hypertension  
*Nat Clin Pract Nephrol* 2: 624–630 doi:10.1038/ncpneph0309

# Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym

## NADCIŚNIENIE WTÓRNE

nerkowe:

ARPKD, ADPKD, stwardnienie guzowe

naczyniowo-nerkowe: NF1

## NADCIŚNIENIE SAMOISTNE

## NADCIŚNIENIE WTÓRNE

hormonalne:

Pheochromocytoma/paraganglioma w przebiegu MEN1, NF1, choroby Hippel-Lindaua

Wrodzony przerost nadnerczy

## NADCIŚNIENIE WTÓRNE

inne :

**NADCIŚNIENIE MONOGENOWE**

Zespół Turnera

Zespół Williamsa

Zespół Alagille

AD nadciśnienie z bradydaktylią

# Czynniki wpływające na zmienność ciśnienia tętniczego w populacji

Czynniki	
demograficzne	wiek, płeć, BMI
dietetyczne	sól, alkohol, K, Ca,
genetyczne	estymowana dziedziczność RR wynosi 30-60% ryzyko powstania nadciśnienia jest 4 x wyższe w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego Poszukiwania polimorfizmów genowych (SNP single nucleotide polymorphisms) związanych ze zmiennością RR i skłonnością do nadciśnienia

GWA (Genome-wide association studies) poszukujących czynników genetycznych wpływających na RR skurczowe/rozkurczowe i nadciśnienie (29 loci genowych)

GWAS	Chromosome loci	Nearest gene(s) at locus	Kidney expression
CHARGE: - n = 29,136 (Europeans) - P < 4 x 10 <sup>-7</sup>	1p36 11p15 12q21, 12q24 18p11	- <b>CASZ1</b> - <b>PLEKHA7</b> - <b>ATP2B1</b> , <b>ATXN2</b> / <b>TBX3</b> / <b>TBX5</b> / <b>TRAFD1</b> - <b>C18orf1</b>	+ + +, + / + / + / + +
Global BPgen: - n = 134,258 (Europeans) & n = 12,889 (Indian Asians) - P < 5 x 10 <sup>-7</sup>	1p36 3q26 4q21 10q21, 10q24 12q24 15q24 17q21	- <b>MTHFR</b> / <b>NPPB</b> / <b>CLCN6</b> - <b>MDS1</b> - <b>FGF5</b> / <b>C4orf22</b> / <b>PRDM8</b> - <b>C10orf107</b> / <b>TMEM26</b> , <b>CYP17A1</b> / <b>NT5C2</b> - <b>SH2B3</b> / <b>ATXN2</b> - <b>CYP1A1</b> / <b>CYP1A2</b> - <b>ZNF652</b> / <b>PHB</b>	+ / + / + + + / + / + ± / +, ± / + + / + + / + + / +
AGEN-BP: - n = 50,373 (East Asians) - P < 5 x 10 <sup>-8</sup>	1p13, 1p36 2q24 4q21, 4q25 5p13 10q24 12q21, 12q24	- <b>CAPZA1</b> , <b>CASZ1</b> - <b>FIGN</b> / <b>GRB14</b> - <b>FGF5</b> , <b>ENPEP</b> - <b>NPR3</b> - <b>CYP17A1</b> / <b>NT5C2</b> / <b>CNNM2</b> - <b>ATP2B1</b> , <b>TBX3</b> / <b>RPL6</b> / <b>PTPN11</b> / <b>ALDH2</b>	+, + + / + +, + + + / + / + +, + / + / + / ±
IC BP GWAS: - n = 200,000 (Europeans) - P < 5 x 10 <sup>-9</sup>	1p13, 1p36 3p22, 3p23, 3q26 4q21, 4q22, 4q32 5p13, 5q33 6p21, 6p22 10p12, 10q21, 10q23, 10q24 11p15, 11q22 12q21, 12q24 15q24, 15q25, 17q11, 17q21 20p12, 20q13	- <b>MOV10</b> , <b>MTHFR</b> / <b>NPPB</b> - <b>ULK4</b> , <b>SLC4A7</b> , <b>MECOM (MDS1)</b> - <b>FGF5</b> , <b>SLC39A8</b> , <b>GUCY1A3</b> / <b>GUCY1B3</b> - <b>NPR3</b> , <b>EBF1</b> - <b>BAT2</b> / <b>BAT5</b> , <b>HFE</b> - <b>CACNB2</b> , <b>C10orf107</b> , <b>PLCE1</b> , <b>CYP17A1</b> / <b>NT5C2</b> - <b>ADM</b> / <b>PLEKHA7</b> , <b>FLJ32810</b> / <b>TMEM133</b> - <b>ATP2B1</b> , <b>SH2B3</b> / <b>TBX3</b> / <b>TBX5</b> - <b>CYP1A1</b> / <b>ULK3</b> , <b>FURIN</b> / <b>FES</b> - <b>GOSR1</b> , <b>ZNF652</b> - <b>JAG1</b> , <b>GNAS</b> / <b>EDN3</b>	+, + / + +, ±, + +, +, + / + +, + + / +, + ± / ± / +, ± / + + / +, + / + +, + / + / + + / +, + / + +, + +, ± / +

Badania GWAS (genome wide association studies) zidentyfikowały 29 loci genowych determinujących wielkość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego)

<b>Badania GWAS</b>	<b>Liczba badanych</b>	<b>Liczba wykrytych loci genowych</b>	<b>Powtarzające się loci</b>
<b>CHARGE: Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology</b>	30 000	4	1p36, 12q24
<b>GLOBAL BPgen: Global Blood Pressure Genetics</b>	135 000	7	1p36, 12q24
<b>AGEN-BP: Asian Genetic Epidemiology Network Blood Pressure</b>	50 000	6	1p36, 12q24
<b>IC BP GWAS International Consortium Blood Pressure</b>	200 000	11	1p36, 12q24

# Polimorfizmy genowe wpływające na wielkość RR

Z 43 poznanych wariantów genowych większość nie jest blisko żadnego genu dotychczas wiązanego z RR krwi.

CYP17A1 w lokalizacji 10q24 jest jedynym genem związanym z wymienionymi monogenowymi schorzeniami

Do wyjątków należą geny zlokalizowanych w pozycji 1p36 :

- MTHFR ( metylene tetrahydrofolate reductase) wiązana z preeklampsją
- NPPB (Brain Natriuretic Peptide), którego delecje wiązane są z nadciśnieniem sodowozależnym u myszy

oraz gen SLC4A7 ( u myszy pozbawione tego genu rozwijają nadciśnienie prawdopodobnie wskutek inhibicji wazodylatacji naczyń związanej z NO).

# Polimorfizmy genowe wpływające na wielkość RR

- Efekt pojedynczych polimorfizmów genowych na RR jest niewielkie , rzędu 1 mmHg dla RR skurczowego i 0.5 mmHg dla RR rozkurczowego
- Razem dotychczas poznane 29 loci genowe tłumaczą poniżej 1 % zmienności RR w populacji
- Mimo to profilu genetyczny stworzony przy pomocy wykrytych 29 SNPs z badania ICBP przewidywał ryzyko powikłań narządowych nadciśnienia ( zawały, choroba wieńcowa, LVH)

*Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular diseases risk. Nature 2011;478:103-109*

# Zastosowanie praktyczne odkrytych polimorfizmów genowych związanych z wielkością RR

*The cardiovascular Risk i Young Finns Study*

*Juhola J i wsp. Circulation 2012;126:402-409*

- Badanie 2625 dzieci w wieku 3-17 lat obserwowanych przez 21-27 lat ( od 1980 roku) .

zmienna	OR	p
Genetic risk score	1.30	P<0.0001
Nadwaga/otyłość	1.65	P<0.005
Nadciśnienie rodziców	1.86	P<0.0001
RRs w dzieciństwie	1.65	P<0.0001

# Ogromne możliwości odkrywania dalszych tajemnic genetyki w powstawaniu nadciśnienia tętniczego

