

# Wird die Diagnose «essentielle Hypertonie» bald verschwinden?

## Die Lehre aus den seltenen Fällen

T. Künzi<sup>a</sup>, J. Nicod<sup>a</sup>, M. Schmid<sup>b</sup>, P. Ferrari<sup>a</sup>

### Fallvorstellung

Ein 25-jähriger Mann wurde von seinem Hausarzt zur ambulanten Abklärung einer arteriellen Hypertonie ins Spital Visp überwiesen. Der Patient wies bereits seit 1994 eine arterielle Hypertonie auf. Zu dieser Zeit fanden sich keine Zeichen einer sekundären Form, aber schon damals fiel eine Hyperkaliämie um 6,0 mmol/L auf. Es bestanden keine Folgeerscheinungen, und es wurde eine Therapie mit Bisoprolol eingeleitet, die jedoch einen mässigen Erfolg zeigte. Die Mutter des Patienten leidet auch an einer Hypertonie mit Hyperkaliämie.

Bei dieser Konsultation war der Patient beschwerdefrei und wies in der körperlichen Untersuchung keine Auffälligkeiten auf. Er war 61 kg schwer und 162 cm gross, der Blutdruck betrug 150/95 mm Hg, der Puls war 66/min und regelmässig. Klinisch waren Herz, Lungen und Abdomen bland. Die periphere Durchblutung war normal, ebenso fanden sich keine peripheren Ödeme. Die Laborparameter sind in Tabelle 1 dargestellt. Im wesentlichen zeigt sich hierbei ein Serum-Natrium an der oberen Norm, eine Hyperkaliämie, ein supprimiertes Renin und eine hyperchlorämische metabolische Azidose. Zusammen mit der arteriellen Hypertonie wurde ein Pseudohypoaldosteronismus Typ 2 (Gordon-Syndrom) vermutet [1] und zusätzlich eine Therapie mit Chlortalidon begonnen. Unter der Therapie mit dem Thiazid allein war der Blutdruck normal (124/72 mm Hg), und die Elektrolytstörungen konnten normalisiert werden.

Da es sich bei dieser Krankheit um eine genetisch determinierte, autosomal-dominant vererbte Form einer arteriellen Hypertonie handelt [1], wurde der Patient für weitere genetische Untersuchungen in unser Ambulatorium überwiesen. Beim vorliegenden Patienten wurde die Mutation im Codon 1185 des WNK4-Gens (Chromosom 17) mit Substitution eines Arginins für Cystein gefunden. Die gleiche Mutation wurde unabhängig bei einer französischen Familie aus Marseille kürzlich erstmals beschrieben [2].

Die gleiche Mutation wurde unabhängig bei einer französischen Familie aus Marseille kürzlich erstmals beschrieben [2].

### Diskussion

Der Blutdruck ist ein quantitatives Merkmal, dessen Regulation durch zahlreiche Mechanismen kontrolliert wird, die mit einer Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren zusammenhängen. In der letzten Dekade wurde die molekulare Basis zahlreicher autosomal vererbter Formen von gestörter Blutdruckregulation geklärt [3, 4]. Aus diesen Erkenntnissen können

**Tabelle 1. Wichtige laborchemische Merkmale des Patienten.**

Parameter	Gemessener Wert	Normwerte
Natrium	145	135–145 mmol/L
Kalium	6,8	3,5–5,0 mmol/L
Chlorid	115	98–108 mmol/L
pH	7,34	7,36–7,45
Bikarbonat	17,7	22–26 mmol/L
Kreatinin	86	62–120 µmol/L
Cortisol	245	138–690 nmol/L
Renin	<5	7–76 mU/L
Aldosteron	0,28	0,17–0,61 nmol/L

<sup>a</sup> Abteilung für Nephrologie/ Hypertonie, Inselspital, Bern

<sup>b</sup> Abteilung für Medizin, Spital St. Maria, Visp

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Paolo Ferrari  
Abteilung für Nephrologie/  
Hypertonie  
Inselspital  
Universität Bern  
Freiburgstrasse 10  
CH-3010 Bern

zwei wichtige Merkmale hervorgehoben werden:

1. Alle bis jetzt bekannten genetisch bedingten Störungen der Blutdruckregulation sind durch eine **Störung der Salz-Reabsorption** im Nierentubulus bedingt und
2. Es gibt Mutationen die eine **Hypertonie verursachen**, aber auch Mutationen die **vor einer Hypertonie schützen** (Tab. 2). In der Tat verursacht nur ein Teil dieser genetischen Erkrankungen eine erhöhte Salz-Retention, was zu einer salzsensitiven, volumenabhängigen Hypertonie führt, während andere genetisch bedingte Störungen der Salz-Reabsorption im Nierentubulus mit einem renalen Salzverlust einhergehen und somit mit normalen oder sogar tief-normalen Blutdruckwerten assoziiert sind.

Die meisten vererbaren Formen der arteriellen Hypertonie werden im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert, sind mit einer vermehrten Mineralokortikoid-Aktivität vergesellschaftet und weisen im Labor eine Hypokaliämie und eine metabolische Alkalose auf [4]. Der hier beschriebene Pseudohypoaldosteronismus Typ 2 (Gordon-Syndrom) stellt diesbezüglich einen Ausnahmefall dar, da er mit einer Hyperkaliämie und einer metabolischen Azidose vergesellschaftet ist.

Die Begriffe Pseudohyperaldosteronismus bzw. Pseudohypoaldosteronismus sind historisch und nach den heutigen Kenntnissen fehlleitend. Sie stammen aus einer Zeit, wo ein Symptomenkomplex zu einer phänomenologischen Beschreibung mit einer Reihe von Hauptmerkmalen führte. Das **Liddle-Syndrom** wurde

**Tabelle 2. Mutationen, die den Blutdruck beim Menschen beeinflussen.**

Lokalisation	Gen	Normo-/Hypotonie	Hypertonie
(Transporter/Rezeptor/Enzym)			
<b>Aufsteigender Schenkel der Henle-Schleife</b>			
Furosemid-sensitiver Na-K-2Cl-Co-Transporter	NKCC2	Bartter-Syndrom	
Cl-Kanal	CCLNKB	Bartter-Syndrom	
Medullärer K-Kanal	KCNJ1	Bartter-Syndrom	
<b>Distaler Tubulus</b>			
Thiazid-sensitiver Na-Cl-Co-Transporter	NCCT	Gitelman-Syndrom	
<b>Sammelrohr</b>			
11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2	HSD11B2		AME
Mineralokortikoid-Rezeptor	MCR	Autosomal dominanter PHA1	MR-aktivierende Mutation
Epithelialer Na-Kanal	SCNN1A	Autosomal rezessiver PHA1	
	SCNN1B	Autosomal rezessiver PHA1	Liddle-Syndrom
	SCNN1G	Autosomal rezessiver PHA1	Liddle-Syndrom
Serin-Threonin-Kinase	WNK		Gordon-Syndrom (PHA2)
<b>Nebenniere, über dem Sammelrohr</b>			
11β-Hydroxylase	CYP11B1		11β-Hydroxylase-Mangel*
Aldosteron-Synthase	CYP11B2	Aldosteronsynthase-Mangel	GHA
17α-Hydroxylase	CYP17		17α-Hydroxylase-Mangel*
21α-Hydroxylase	CYP21	21α-Hydroxylase-Mangel*	

AME = «Apparent Mineralocorticoid Excess», GHA = Glukokortikoid hemmbarer Aldosteronismus, PHA = Pseudohypoaldosteronismus

\* als adrenogenitales Syndrom bekannt

Gensymbol	Bezeichnung
NKCC2 =	Sodium-potassium-chloride cotransporter-2
CLCNKB =	Chloride channel kidney-B
KCNJ1 =	Potassium channel-1
NCCT =	Sodium-chloride cotransporter
HSD11B2 =	11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2
MCR =	Mineralocorticoid receptor
SCNN1A/B/G =	Sodium channel, nonvoltage gated 1, alpha/beta gamma subunit
WNK =	Serin-threonin protein kinase
CYP11B1 =	Cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 1 (11β-Hydroxylase)
CYP11B2 =	Cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 2 (Aldosterone synthase)
CYP17 =	Cytochrome P450, subfamily XVII (17α-Hydroxylase)
CYP21 =	Cytochrome P450, subfamily XXI (21α-Hydroxylase)

somit auch als Pseudohyperaldosteronismus Typ 1 bezeichnet, da es aussieht, als ob ein Aldosteronüberschuss bestünde, obwohl das Plasma-Aldosteron vermindert ist [5].

Beim Pseudohypoaldosteronismus wird aufgrund einer Hyperkaliämie ein Aldosteronmangel vermutet, obwohl das Plasma-Aldosteron erhöht (wie beim PHA Typ 1, mit Hypotonie) oder vermindert (wie beim PHA Typ 2, mit Hypertonie) sein kann [5]. Die hier beschriebene Erkrankung wird durch Thiazid-diuretika vollständig korrigiert. Thiaziddiuretika vermindern die Na-Rückresorption durch Hemmung des Na-Cl-Co-Transporters (NCCT) im distalen Nierentubulus [5].

Eine genetische Modellerkrankung für die Thiazid-Wirkung ist das **Gitelman-Syndrom** [6], das durch einen normalen bis tiefnormalen Blutdruck, eine hypokaliämische metabolische Alkalose und eine Hyperkaliurie charakterisiert wird [7]. Diese Erkrankung ist klinisch oft stumm oder oligosymptomatisch mit leichter Muskelschwäche. Sie ist einer chronischen Thiazid-Therapie gleichzustellen [8]. Molekularbiologische Untersuchungen haben einen Defekt im distal-tubulären NCCT nachgewiesen (Tab. 2), das entsprechende Gen liegt auf Chromosom 16. Der NCCT ist verantwortlich für die isoelektrische Rückresorption von NaCl. Dieser Kanal kann durch Thiazide blockiert werden. Bei einer Therapie mit einem Thiazid oder beim Gitelman-Syndrom wird die «diuretische» Wirkung durch eine verminderte NCCT-vermittelte NaCl-Resorption erzeugt. Beim Gitelman-Syndrom wie auch bei der Therapie mit Thiaziden kommt es zu einer sekundären Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und somit zum renalen Kalium- und Protonenverlust, also zur hypokaliämischen metabolischen Alkalose.

Das **Gordon-Syndrom** (Pseudohypoaldosteronismus Typ 2), wie bei unserem Patienten, ist eine autosomal-dominante Form einer Hypertonie, die erstmals 1970 von Richard Gordon beschrieben wurde [1]. Die Patienten weisen eine Hypertonie mit Hyperkaliämie auf, die durch Thiazide vollständig korrigiert wird. Die Hypertonie resultiert aus einer vermehrten Salz-Reabsorption im distalen Nierentubulus. Dadurch wird die Renin-Ausschüttung und somit die Sekretion von Aldosteron aus der

Nebenniere unterdrückt, was zu einer vermehrten renalen Kalium- und Protonenresorption, also zur hyperkaliämischen metabolischen Azidose führt. Phänotypisch verhält sich also die genetische Störung beim Gordon-Syndrom wie eine Mutation am Thiazid-sensitiven NaCl-Co-Transporter im distalen Tubulus, bei der eine Überfunktion des Transporters mit vermehrter NaCl-Rückresorption, und verminderter Kalium-Ausscheidung zustande kommen («umgekehrtes Gitelman-Syndrom»). Im Jahr 2001 gelang es der Gruppe von Richard Lifton die genetische Grundlage zu charakterisieren [2]. In den drei Familien wurden Mutationen in drei Genen (einmal in WNK1 und zweimal in WNK4), die für drei Serin-Threonin-Kinasen kodieren, gefunden. Die genaue Funktion dieser Kinasen, die im distalen Tubulus exprimiert sind, ist noch nicht bekannt. Möglicherweise modulieren sie die Aktivität des Thiazid-sensitiven NaCl-Co-Transporters, oder aber sie haben eine direkte Wirkung auf die Salz-Reabsorption.

## Schlussfolgerungen

In über 90% der Fälle von Hypertonie kennen wir zurzeit die Mechanismen noch nicht, die zur Blutdruckerhöhung führen. Wir bezeichnen eine solche Krankheit unbefriedigenderweise als «essentielle Hypertonie». Molekulargenetische Untersuchungen der blutdruckregulierenden Systeme erlauben den Einfluss von Genen auf die Blutdruckvariabilität zu analysieren. Die Erkenntnisse der letzten Jahre lassen hoffen, dass es in Zukunft möglich sein wird, mittels molekularbiologischer Untersuchungen den individuellen Hauptmechanismus für die Blutdruckerhöhung des hypertensiven Patienten zu charakterisieren. Dies wird eine Früherfassung und eine bessere Therapie und somit wohl eine Reduktion der hypertoniebedingten Komplikationen erlauben.

## Verdankung

Wir danken Herrn Prof. X. Jeunemaitre, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département de Génétique, Paris, für die hilfsreichem Hinweise zur molekularen Analyse des Serin-Threonin-Kinase-Gens.

**Literatur**

- 1 Gordon RD, Geddes RA, Pawsey CG, O'Halloran MW. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australas Ann Med* 1970;19:287-94.
- 2 Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293:1107-12.
- 3 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.
- 4 Ferrari P, Bianchetti M, Frey FJ. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm Res* 2001;55.
- 5 Ferrari P, Frey FJ. Angriffspunkte der Diuretika in der Niere. *Ther Umsch* 2000;57:345-50.
- 6 Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-35.
- 7 Stahl MM, Vaara I. Gitelman versus classic Bartter syndrome. *J Pediatr* 1993;123:671-2.
- 8 Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.