

Genetica e ipertensione arteriosa: forme monogeniche

M. Fortunato, S. Caruso, L. Del Vecchio, M. Procaccio, S. Tedoldi, S. Viganò, D. Cusi

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano; U.F. Ipertensione e Nefrologia Preventiva, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI)

Genetics and arterial hypertension: monogenic forms

Hypertension is a complex, multifactorial disease; genetic factors represent one third to half of the inter-individual variability of blood pressure values. The study of genes involved in rare forms of monogenic hypertension led to the identification of pivotal pathophysiological pathways of kidney sodium and water reabsorption that can influence blood pressure values when changed. Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism (GRA) is characterised by normal to high aldosterone levels, despite plasma renin activity suppression, and by the fact that these alterations are corrected by exogenous glucocorticoid administration. Apparent Mineralocorticoid Excess (AME) is due to a mutation of the gene encoding the renal isoform of 11 β HSD enzyme; the non-conversion of cortisol to cortisone result in increasing cortisol levels that activate the mineralocorticoid receptor. Early onset hypertension exacerbating during pregnancy is caused by a mutation leading to a conformational change in the mineralocorticoid receptor. Therefore, substances that are normally inactive at this level, such as progesterone, become potent agonists of the mutated receptor. Liddle's syndrome (or type I pseudo-hyperaldosteronism (PHA1), is characterised by a constitutive activation of the epithelial sodium channels in the distal tubule, causing an increase in sodium and chloride reabsorption. Gordon syndrome (Type II pseudo-hyperaldosteronism, PHA2) differs from the other forms because of the presence, in addition to hypertension, of hyperkalemia and hyperchloremic acidosis that can be normalized with thiazide diuretics. Finally, a large pedigree of Turkish origin has been described: these patients are affected by an uncertain form of monogenic hypertension associated with brachydactyly. (G Ital Nefrol 2006; 23: 301-12)

KEY WORDS: Hypertension, Genetics, Monogenic transmission, Liddle syndrome, Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism, Gordon syndrome

PAROLE CHIAVE: Ipertensione arteriosa, Genetica, Trasmissione monogenica, Sindrome di Liddle, Iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi, Sindrome di Gordon

Commento Editoriale

Questa rassegna è un rapido ma efficace excursus delle forme secondarie di ipertensione che per la loro relativa rarità rappresentano una vera sfida diagnostica per i nefrologi che si occupano di ipertensione arteriosa

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una patologia complessa, ad origine multifattoriale, che interessa circa un miliardo di soggetti adulti nel mondo, aumentandone in modo significativo il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari mag-

giori o uremia terminale. Nonostante esistano ancora molte ombre sui meccanismi patogenetici che portano all'aumento della pressione arteriosa, la patogenesi dell'aumento pressorio dipende, per la maggior parte dei soggetti, da un intreccio complesso tra fattori ambientali, dietetici e genetici. Come evidenziato da studi su gemelli o analisi di segregazione, la componente genetica rende conto da un terzo alla metà della variabilità inter-individuale dei valori pressori (1). Gli studi di genetica nella popolazione generale sono però complicati dal fatto che diversi geni, molti peraltro ancora sconosciuti, influenzano i valori pressori del singolo individuo. Inoltre dal punto di vista quantitativo un determinato gene rende spesso conto solo di variazioni minime della pressione arteriosa ed è a sua volta in

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLE IPERTENSIONI MENDELIANE NELL'UOMO

Sindrome	Gene	Meccanismo patogenetico
AD: Iperaldosteronismo curabile con i glucocorticoidi (GRA)	CYP11B2 e CYP11B1	Fusione dei geni CYP11B2 e CYP11B1, produzione di ALDO regolata da ACTH
AR: apparente eccesso di mineral-corticoidi (AME)	11- β -HSD2	Perdita di funzione del gene, attivazione di MR da parte del cortisolo
AD: ipertensione ad esordio precoce, con esacerbazione in gravidanza	MR	Mutazione MR, trascrizione anche senza ALDO. MR attivato da steroidi non idrossilati in posizione 21 (progesterone, spironolattone)
AD: pseudo-iperaldosteronismo (tipo I) Sindrome di Liddle	SCNN1B, SCNN1G	↑ riassorbimento Na da attivazione costitutiva di ENAC (delezioni in sub-unità β o γ)
AD: pseudo-iperaldosteronismo (tipo II) Sindrome di Gordon	WNK1 e WNK4	Mutazioni di proteine che controllano l'inserzione di NCC sulla membrana luminale
AD: ipertensione associata a brachidattilia di tipo E	Cromosoma 12p	Non noto, verosimilmente centrale
AR: deficit di 11 β -idrossilasi, 17 α -idrossilasi	11 β -OHD: 8q22 17 α -OHD: 10q24-q25	Biosintesi di un enzima con ridotta attività, mancata sintesi del cortisolo, aumento ACTH 11 β -OHD: mancata conversione di 11-deossicortisolo a cortisolo; 17 α -OHD: mancata idrossilazione pregnenolone, mancata conversione DHEA dall'attività di liasi 17,20 del citocromo P450c17

AR: autosomico recessivo; AD: autosomico dominante; MR: recettore per i mineralcorticoidi; ALDO: aldosterone; ENAC: canale epiteliale per il sodio del dotto collettore; NNC: trasportatore Na⁺/Cl⁻ del tubulo convoluto distale; DHEA: deidroepiandrosterone

grado d'influenzare in modo diverso l'espressione di altri geni. Tale analisi è ulteriormente complicata dall'interazione, tra l'altro di entità variabile da un gene all'altro, con fattori demografici e/o ambientali.

Le forme monogeniche d'ipertensione arteriosa (Tab. I), caratterizzate spesso da un esordio precoce e da una modalità di trasmissione mendeliana, sono estremamente rare. Nonostante ciò, esse hanno assunto rinnovato interesse a partire dagli anni '90, grazie alla scoperta di singole mutazioni responsabili delle diverse forme. La mutazione di un solo gene consente di determinare, da un lato l'entità dell'effetto pressorio dipendente dalla mutazione, dall'altro di capire il funzionamento della proteina da esso codificata. Lo studio dei geni implicati in queste rare forme, combinato con quello di altre che determinano ipotensione, ha permesso d'identificare dei percorsi fisiologici fondamentali a carico del riassorbimento di acqua e sale a livello renale che, se alterati, influenzano il livello dei valori pressori. Punti chiave del meccanismo patogenetico si trovano non solo a livello tubulare, dove avviene fisicamente il riassorbimento del sodio, ma possono essere implicate anche anomalie nella sintesi o regolazione degli ormoni regolatori, *in primis* l'aldosterone, o di altri ormoni surrenalici che in condizioni patologiche ne attivano il recettore.

Regolazione fisiologica dell'omeostasi del sodio

L'omeostasi del sodio ha un'importanza cruciale nel determinare i livelli di pressione arteriosa: circa un terzo dei soggetti con ipertensione essenziale presenta ritenzione idro-salina a livello renale e conseguente soppressione dei livelli di renina ed aldosterone. L'importanza di tale omeostasi è ulteriormente testimoniata dalle forme monogeniche d'ipertensione arteriosa: le mutazioni dei geni implicati in genere determinano un aumento dell'attività di un singolo trasportatore del sodio lungo il tubulo renale o un'alterazione nella sua regolazione; la sede e la funzione di questi trasportatori condiziona non solo la comparsa di ipertensione e la sua gravità, ma anche dei sintomi e delle alterazioni metaboliche ad essa correlate, e la eventuale risposta ad un determinato farmaco (sovente un diuretico).

L'organismo umano mantiene la concentrazione extracellulare del sodio in un *range* molto stretto, bilanciando con precisione quantità estremamente variabili di apporto di sale con la dieta con la quantità escreta. La regolazione di questo equilibrio avviene principalmente a livello renale, dove circa il 98% della quantità di acqua e sodio filtrata viene riassorbita a livello tubulare (Fig. 1). Il 50-70% degli ioni sodio viene riassorbito a livello

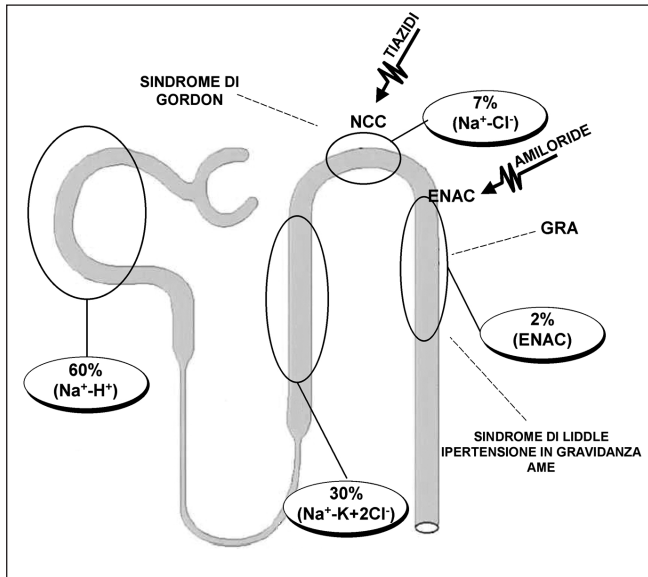


Fig. 1 - Controllo dell'omeostasi del sodio a livello renale. Circa il 60% degli ioni sodio viene riassorbito a livello del tubulo convoluto prossimale in modo iso-osmotico. La parte ascendente spessa dell'ansa di Henle, sito di azione dei diuretici dell'ansa, rende conto di circa il 30% del riassorbimento sodico, qui in eccesso rispetto al quantitativo di acqua riassorbito. Il tubulo convoluto distale, sito d'azione dei diuretici tiazidici, riassorbe circa il 7% del carico filtrato di sodio. Nei segmenti più distali, ed in particolare a livello del dotto collettore, sito d'azione di amiloride e triamterene, viene riassorbito solo il 2-3% del sodio filtrato.

del tubulo convoluto prossimale in modo iso-osmotico. In questo segmento tubulare, il riassorbimento è determinato dall'attività dello scambiatore Na^+/H^+ , e dei cotrasportatori $\text{Na}^+/\text{glucosio}$ e $\text{Na}^+/\text{aminoacidi}$. Ciò è

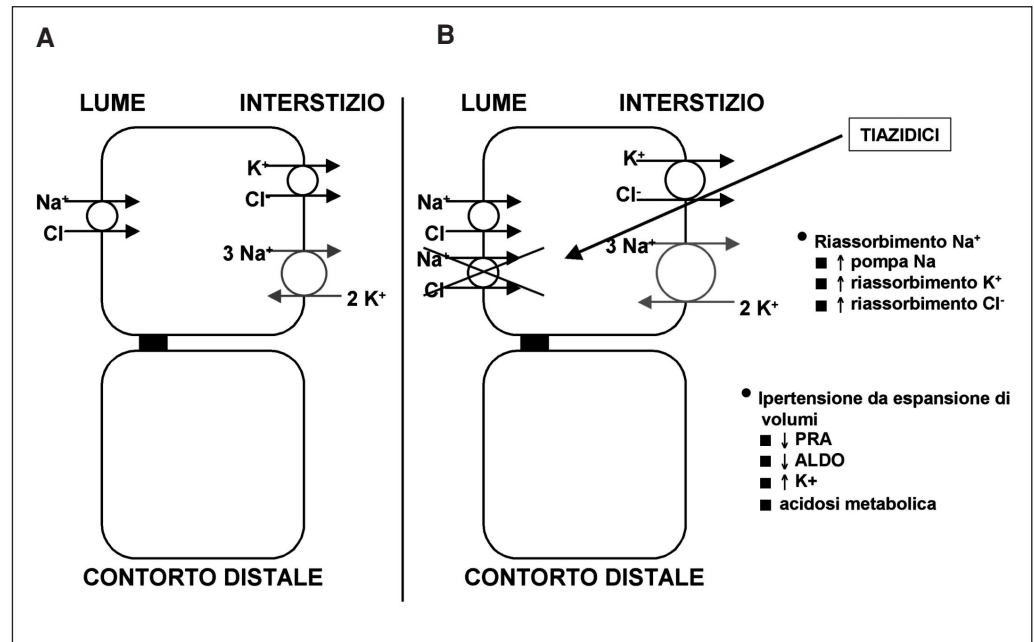
reso possibile grazie all'attività della Na^+/K^+ ATPasi, localizzata sulla membrana basolaterale della cellula epiteliale, che fornisce l'energia per il trasporto del sodio nel fluido interstiziale.

La parte ascendente spessa dell'ansa di Henle rende conto di circa il 20-30% del riassorbimento sodico, qui in eccesso rispetto al quantitativo di acqua riassorbito. La Na^+/K^+ ATPasi a livello basolaterale della cellula epiteliale mantiene una bassa concentrazione di sodio all'interno della cellula, che richiama lo ione attraverso il trasportatore luminale $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, sito di azione dei diuretici dell'ansa.

Il tubulo convoluto distale riassorbe dal 5 al 7% del carico filtrato di sodio. A questo livello il cloruro di sodio viene trasportato passivamente dal lume all'interno della cellula mediante un trasportatore Na^+/Cl^- (NCC), sito d'azione dei diuretici tiazidici (Fig. 2A). Anche in questo caso, il trasporto è mediato dal gradiente di concentrazione tra lume e comparto intracellulare, generato dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi basolaterale.

Nei segmenti più distali, ed in particolare a livello del dotto collettore, viene riassorbito solo il 2-3% del sodio filtrato, ma è proprio a questo livello dove avviene la regolazione fine dell'intero meccanismo. Qui le cellule epiteliali esprimono un canale del sodio sulla superficie luminale (ENaC) ed una pompa Na^+/K^+ basolaterale: il sodio entra nella cellula attraverso ENaC, sito d'azione di amiloride e triamterene, e viene trasportato nel fluido interstiziale dalla Na^+/K^+ ATPasi. Il trasporto del sodio a questo livello genera una differenza di potenziale negativa intraluminale, determinante sia il riassorbimento di cloro per diffusione intercellulare, che la secrezione di potassio nel lume tubulare (Fig. 3A).

Fig. 2 - A) Meccanismi fisiologici di riassorbimento del sodio a livello del tubulo convoluto distale. Il cloruro di sodio viene trasportato passivamente dal lume all'interno della cellula dal trasportatore Na^+/Cl^- (NCC), sito d'azione dei diuretici tiazidici, grazie al gradiente di concentrazione generato dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi basolaterale. B) Alterazioni del riassorbimento del sodio a livello del tubulo convoluto distale nella sindrome di Gordon (pseudoperaldosteronismo tipo 2, PHA2). Alterazioni delle chinasi WNK1 e WNK4 aumentano la conduttanza al cloro paracellulare o transcellulare nel dotto collettore, aumentando il riassorbimento di sodio attraverso il trasportatore Na^+/Cl^- (NCC) e diminuendo la secrezione di H^+ e K^+ .



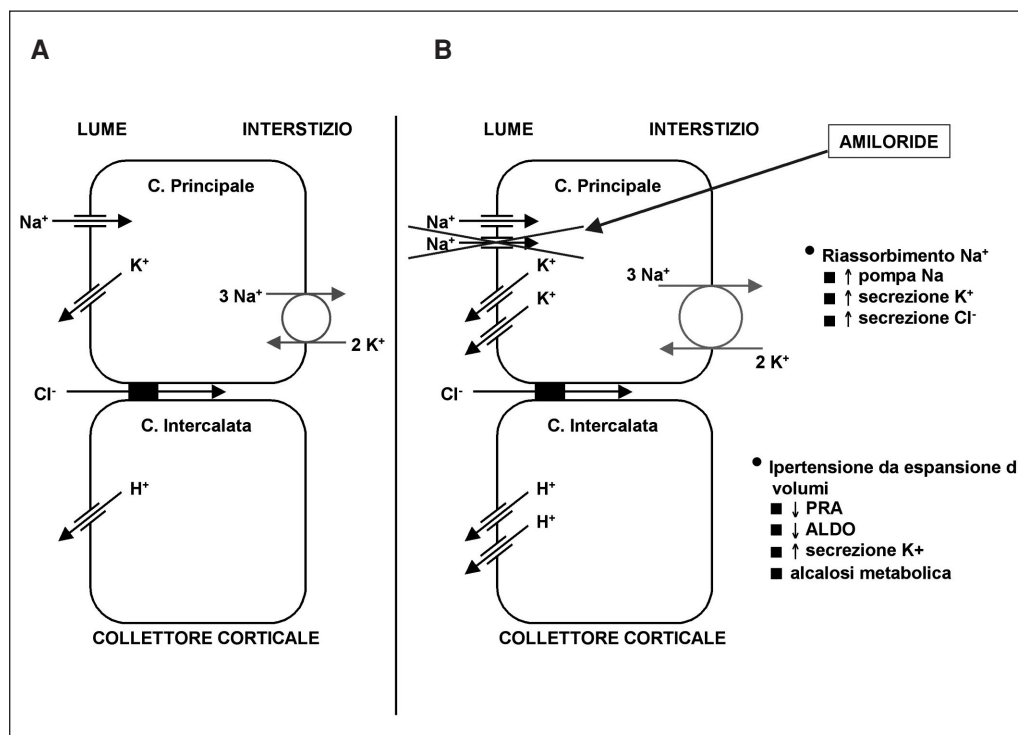


Fig. 3 - A) Meccanismi fisiologici di riassorbimento del sodio a livello del dotto collettore. Il sodio entra nella cellula attraverso il canale del sodio sulla superficie luminale (ENaC), sito d'azione di amiloride e triamterene, e viene trasportato nel fluido interstiziale dalla Na⁺/K⁺ ATPasi basolaterale. Questo trasporto genera una differenza di potenziale negativa intraluminale, con riassorbimento di cloro per diffusione intercellulare e secrezione di potassio nel lume tubulare.

B) Alterazioni del riassorbimento del sodio a livello del dotto collettore nella sindrome di Liddle (pseudoiperaldosteronismo tipo 1, PHA1). L'attivazione costitutiva del canale epiteliale del sodio (ENaC) porta ad un aumento del riassorbimento di sodio e cloro, associati ad un aumento della secrezione di potassio e ioni idrogeno. Ne consegue ipopotassiemia, alcalosi metabolica e soppressione di renina e aldosterone.

Nonostante l'aldosterone sia il principale regolatore del riassorbimento tubulare di sodio, esso media il riassorbimento di non più del 2% del sodio filtrato. Ciò non è marginale dal punto di vista quantitativo, considerando gli elevati volumi di acqua e sodio filtrati dal rene: questa minima percentuale corrisponde a circa 520 mMoli (30 g) al giorno, da 3 a 5 volte la quantità di sodio oggi comunemente ingerita con la dieta. La sintesi di aldosterone è regolata principalmente dall'angiotensina II, oltre che dall'ACTH e dai livelli plasmatici di sodio e potassio. Come ben noto, l'angiotensina II è un potente vasocostrittore periferico, in grado di ridurre a livello renale il flusso plasmatico e contemporaneamente aumentare la pressione di filtrazione, grazie alla sua azione di vasocostrizione prevalente dell'arteriola efferente. I livelli di angiotensina II sono a loro volta regolati dalla renina, secreta a livello dell'apparato iuxta-glomerulare renale in risposta a complicati meccanismi di regolazione mediati da variazioni pressorie. La secrezione di renina è stimolata dall'attività nervosa simpatica ed è inibita dall'angiotensina II, dall'ormone antidiuretico, da elevati livelli ematici di potassio e calcio e dalla concentrazione tubulare di sodio e cloro. Anche il peptide natriuretico atriale, stimolato da un aumento della pressione intracardiaca, interviene nell'omeostasi del sodio, sia aumentandone la filtrazione a livello glomerulare, che inibendone il riassorbimento tubulare. Esso riduce a sua volta la secrezione di renina ed il rilascio di aldosterone mediato dall'angiotensina II.

Le cellule epiteliali del dotto collettore corticale sono

il bersaglio dell'aldosterone (Fig. 4A). A questo livello, l'ormone si lega al recettore per i mineralcorticoidi (MR) e ne induce un'attivazione conformazionale, seguita dalla sua traslocazione nel nucleo e dalla successiva trascrizione di geni. Ciò porta da un lato ad un aumento dell'espressione della Na⁺/K⁺ ATPasi e, mediante stimolazione della chinasi 1 dipendente dai glucocorticoidi (SGK1) e fosforilazione di Nedd4-2 (ligasi dell'ubiquitina, proteina intracellulare fondamentale nella degradazione proteica mediata da proteosomi e nell'individuazione di proteine di membrana che devono essere degradate all'interno dei lisosomi), ad un incremento del numero di ENaC attivi sulla superficie luminale. Effetto finale di questa sequenza è l'aumento del riassorbimento tubulare del sodio.

Test di verifica

1) Quale percentuale di acqua e sodio filtrati viene riassorbita complessivamente?

- 50%
- 73%
- 84%
- 92%
- 98%

2) Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è:

- Tubulo convoluto prossimale
- Tubulo convoluto distale
- Dotto collettore corticale

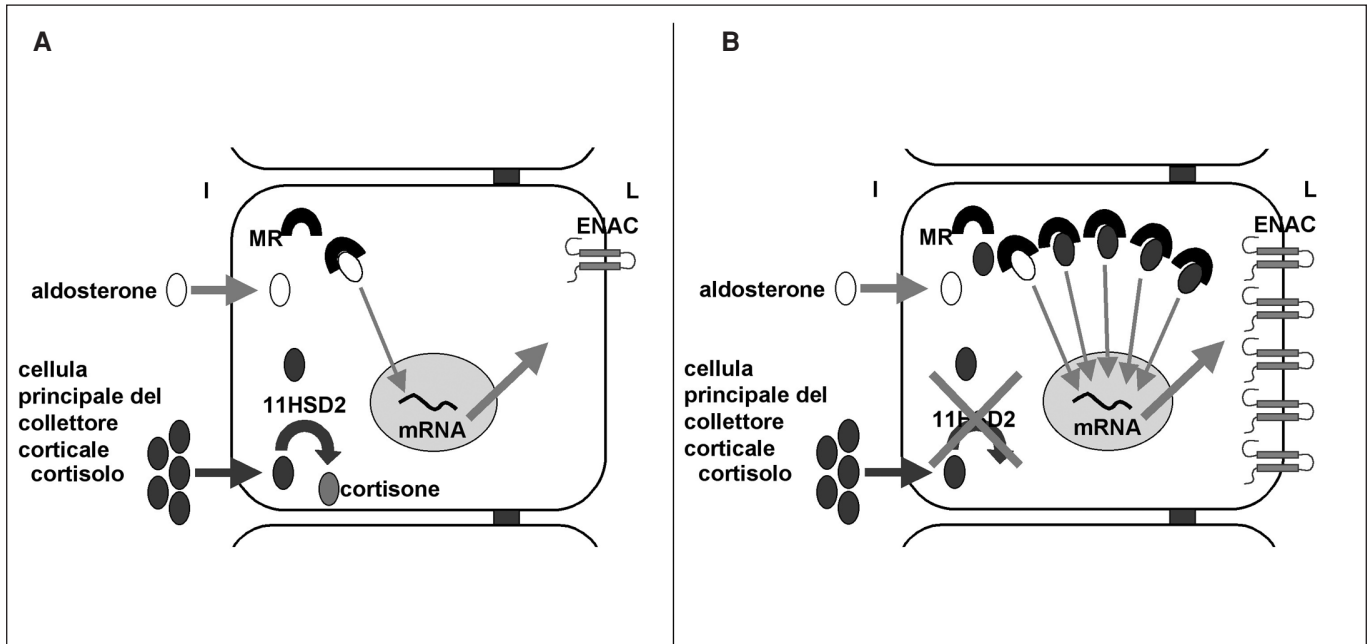


Fig. 4 - A) Azione dell'aldosterone a livello del dotto collettore corticale in condizioni fisiologiche. L'ormone si lega al recettore per i mineralcorticoidi (MR) e ne induce un'attivazione conformazionale, seguita dalla sua traslocazione nel nucleo e dalla successiva trascrizione di geni. Ciò porta ad un aumento dell'espressione della Na^+/K^+ ATPasi basolaterale e ad un incremento del numero di ENaC attivi sulla superficie luminale. Effetto finale è l'aumento del riassorbimento tubulare del sodio.

Il MR è egualmente sensibile sia all'aldosterone che al cortisolo, ma questo, pur presente in concentrazioni superiori, viene, metabolizzato a cortisone dall'11-beta idrossisteroide deidrogenasi (11- β HSD) tipo 2, e non è disponibile per il legame con il MR.

B) Patogenesi della sindrome da eccesso di mineralcorticoidi. Per un difetto dell'enzima 11- β idrossisteroide deidrogenasi (11- β HSD) tipo 2, il cortisolo non viene metabolizzato a cortisone, si lega ai recettori dei mineralcorticoidi (MR), ed entra in competizione con l'aldosterone, causando un incremento nel riassorbimento del Na^+ .

- d. Parte ascendente spessa dell'ansa di Henle
- e. Parte discendente sottile dell'ansa di Henle.
- 3) Dove agisce l'aldosterone?**
 - a. Tubulo convoluto prossimale
 - b. Tubulo convoluto distale
 - c. Dotto collettore corticale
 - d. Parte ascendente spessa dell'ansa di Henle
 - e. Parte discendente sottile dell'ansa di Henle.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi

L'iperaldostronismo sensibile ai glucocorticoidi ("Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism", GRA) è una forma autosomica dominante d'ipertensione arteriosa monogenica ad insorgenza in età giovanile, descritta per la prima volta nel 1966 da Sutherland et al. (2). Si caratterizza per la

presenza di livelli di aldosterone normali o elevati, nonostante la soppressione dell'attività reninica plasmatica, e per il fatto che questi vengono corretti dalla somministrazione esogena di glucocorticoidi. L'alterazione genetica alla base di questa sindrome, identificata da Lifton et al. nel 1992 (3), consiste nella presenza di un gene chimerico sul cromosoma 8 (8q21), prodotto dalla fusione genica della sequenza che codifica per l'aldosterone-sintasi, enzima limitante la sintesi dell'aldosterone a livello della zona glomerulosa del surrene, con il *promoter* della 11 β -idrossilasi, enzima che regola invece la sintesi del cortisolo, mediata dall'ACTH a livello della zona fascicolata del surrene (Fig. 5). Sono stati descritti più geni chimerici, conseguenti a differenti punti di rottura del cromosoma al momento del *crossing-over* (polimorfismo genetico) (4, 5). Il sito di *crossing-over* non sembra avere effetto sulla pressione arteriosa, ma chi eredita la malattia dalla madre può avere livelli di aldosterone e di pressione arteriosa più elevati rispetto a chi la eredita dal padre, forse a causa dell'esposizione intrauterina ad alti livelli di aldosterone (5).

Come risultato di questa mutazione, l'attività aldosterone-sintetica non avviene più nella zona glomerulare, ma è espressa ectopicamente nella zona fascicolata, ed è regola-

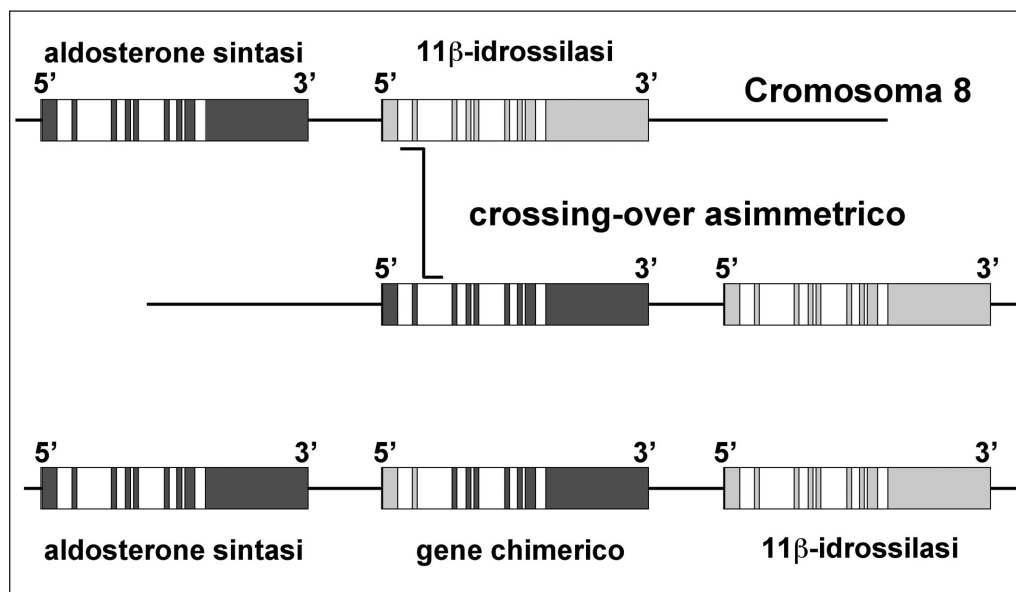


Fig. 5 - Alterazione genetica alla base dell'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi. A causa di un crossing over asimmetrico, si ha la fusione genica della sequenza che codifica per l'aldosterone-sintasi, con il promotore della 11β-idrossilasi, enzima che regola la sintesi del cortisolo. Ne risulta un gene chimerico, che determina la produzione di aldosterone sotto regolazione dell'ACTH.

ta dall'ACTH invece che dall'angiotensina II, come fisiologicamente avviene. L'ACTH, necessario a mantenere livelli basali di cortisolo, stimola quindi l'espressione dell'enzima chimerico e la produzione di aldosterone. Esso a sua volta attiva il recettore per i mineralcorticoidi, con conseguente attivazione dei canali epiteliali del sodio (ENaC), aumentato riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale, espansione del volume circolante e comparsa d'ipertensione arteriosa. L'espansione del volume plasmatico sopprime inoltre la secrezione di renina. Questo non porta, come fisiologicamente avviene, all'inibizione della secrezione di aldosterone, poiché in questi soggetti l'attività aldosterone-sintasica è regolata dall'ACTH, a sua volta modulato dai livelli di cortisolo. In risposta all'aumentato riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale, stimolato dall'aldosterone, si ha un aumento della secrezione di ioni potassio e idrogeno, con comparsa d'ipokaliemia ed alcalosi metabolica (6).

Sono inoltre presenti elevati livelli circolanti ed urinari di steroidi anomali, quali 18-oxocortisolo ed il 18-idrossicortisolo, la cui produzione è stimolata dall'ACTH e soppressa dai glucocorticoidi, che riflettono l'azione dell'aldosterone sintasi sul cortisolo nella zona fascicolata (7).

La somministrazione esogena di glucocorticoidi (desametasone 2 mg/die per due giorni) sopprime totalmente la produzione di aldosterone attraverso l'inibizione dell'ACTH e la conseguente ridotta espressione dell'enzima chimerico. Analogamente a quanto si osserva negli adenomi aldosterone-produttori, è presente la riduzione paradossale dell'aldosterone plasmatico in ortostatismo (8).

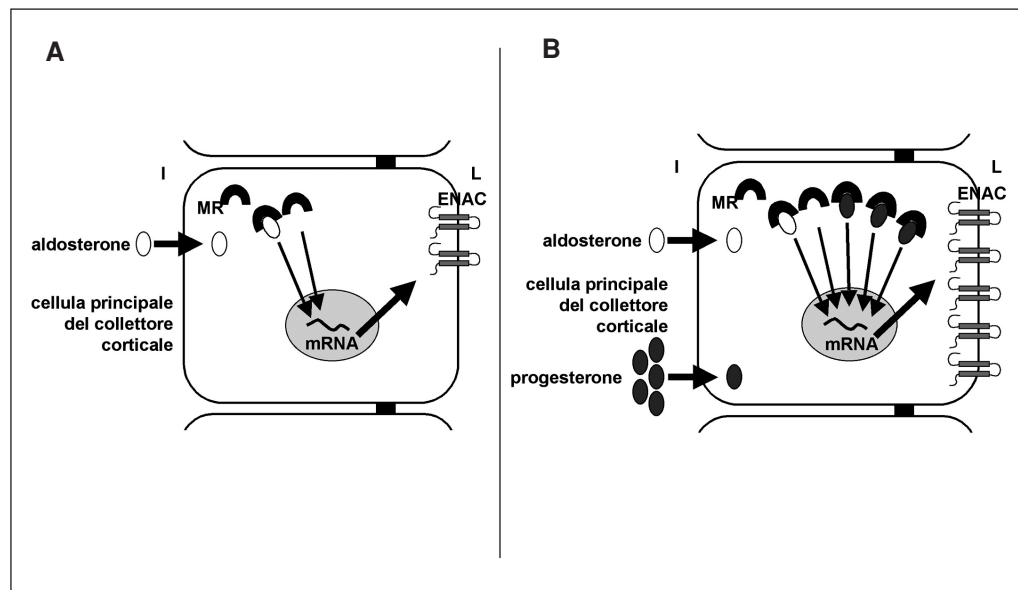
Il quadro clinico dell'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi può essere estremamente eterogeneo (polimorfismo fenotipico). L'ipertensione arteriosa, spesso resisten-

te al trattamento con ACE inibitori e beta-bloccanti, ha generalmente esordio precoce, ma la pressione arteriosa può mantenersi normale fino a tarda età (9, 10). L'ipokaliemia e l'alcalosi metabolica non sono sempre presenti, rendendo impossibile lo *screening* di popolazione basato su esami biochimici routinari e quindi una stima della prevalenza di questa mutazione. In questi soggetti è stata descritta anche una predisposizione all'emorragia cerebrale in età giovanile, forse in relazione alla severità dell'ipertensione (11).

La diagnosi d'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi va presa in considerazione in pazienti con ipertensione arteriosa ad esordio giovanile e renina soppressa, e/o anamnesi familiare di ipertensione ad esordio precoce in genitori o fratelli. Sebbene l'esecuzione del test di soppressione con desametasone (11) e la misurazione degli steroidi urinari possano essere utili, la diagnosi di certezza si basa sulla dimostrazione della presenza del gene chimerico.

Il trattamento di questa forma consiste nella somministrazione di glucocorticoidi (desametasone 0.125-0.25 mg/die o prednisolone 2.5-5 mg/die prima di coricarsi), eventualmente associati ad antialdosteronici (spironolattone) o diuretici risparmiatori di potassio (triamterene o amiloride). Tali dosaggi di glucocorticoidi sono sufficienti a sopprimere parzialmente la produzione di aldosterone da parte del gene chimerico, senza tuttavia indurre un *Cushing* iatrogeno. Obiettivo della terapia è il raggiungimento di un buon controllo dei valori pressori e non la normalizzazione dei *markers* biochimici, che in molti pazienti rimangono comunque elevati, nonostante la normalizzazione della pressione arteriosa (10).

Fig. 6 - Patogenesi dell'ipertensione ad esordio precoce con esacerbazione in gravidanza. **A.** Attivazione fisiologica del recettore per i mineralcorticoidi da parte dell'aldosterone, con espressione di un numero limitato di canali per il sodio (ENaC) a livello del dotto collettore corticale. **B.** Una mutazione del MR porta alla sua attivazione anche da parte di steroidi non idrossilati in posizione 21 (per esempio il progesterone) e ad un'eccessiva attivazione di ENaC, soprattutto quando, come in gravidanza, si ha un particolare aumento dei livelli di progesterone circolanti.



Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi

In condizioni fisiologiche, l'attivazione del recettore per i mineralcorticoidi avviene esclusivamente ad opera dell'aldosterone, nonostante il cortisolo abbia concentrazioni ~1.000 volte superiori ed affinità per il recettore dei mineralcorticoidi pari all'aldosterone. Questo è spiegato dalla conversione, ad opera dell'enzima 11 β -idrossi-steroido-didrogenasi II (11 β HSD), del cortisolo a cortisone, ormone privo della capacità di attivare il recettore dei mineralcorticoidi (12).

La sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (*Apparent Mineralcorticoid Excess*, AME) consegue alla mutazione del gene, situato sul cromosoma 16 (16q22), che modifica per l'isoforma renale dell'enzima 11 β HSD (13, 14). La mancata conversione del cortisolo a cortisone, dovuta al *deficit* di 11 β HSD, determina l'aumento dei livelli di cortisolo, che diventa in grado di attivare il recettore dei mineralcorticoidi (Fig. 4B). A ciò consegue l'attivazione dei canali epiteliali del sodio (ENaC), il riassorbimento del sodio a livello dei dotti collettori, l'espansione del volume circolante ed infine lo sviluppo d'ipertensione arteriosa. Il riassorbimento eccessivo del sodio, la ritenzione idrica e l'eccessiva perdita di potassio con livelli soppressi di renina e aldosterone, aveva inizialmente suggerito l'esistenza di un mineralcorticoide indefinito, portando alla denominazione della sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (15).

Il quadro clinico è caratterizzato da ipertensione ad insorgenza nell'infanzia o in età giovanile, bassi livelli di renina e aldosterone plasmatici ed ipokaliemia (16). Comunemente questi bambini hanno ritardo di crescita,

diabete insipido nefrogenico secondario all'ipokaliemia, patologia ossea e sono predisposti a morte improvvisa per emorragia cerebrale o aritmie cardiache.

La diagnosi viene effettuata attraverso l'analisi genetica o dimostrando la presenza di un elevato rapporto cortisolo/cortisone nelle urine. La terapia con desametasone, sopprime l'ACTH, ma ha minore affinità per il recettore dei mineralcorticoidi.

Meccanismi patogenetici analoghi a quelli della sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi sono presenti anche in altri rari quadri clinici. Tra questi, anche se ovviamente non su base genetica, l'assunzione cronica di eccessive quantità di liquirizia naturale, determina l'insorgenza di ipertensione arteriosa con inibizione di renina ed aldosterone per la presenza di un metabolita della liquirizia, l'acido glicerretinico, potente inibitore dell'enzima 11 β HSD (17). In queste condizioni si ha l'attivazione cortisolo-mediata del recettore dei mineralcorticoidi.

L'attivazione cortisolo-mediata del recettore dei mineralcorticoidi si può avere non solo per *deficit* o inibizione della 11 β HSD, ma anche quando i livelli di cortisolo eccedono la capacità di conversione del cortisolo a cortisone da parte dell'enzima. Questo si verifica nel *deficit* ereditario del recettore dei glucocorticoidi, caratterizzato da elevati livelli di cortisolo per assenza del *feed-back* inibitorio (18). Il *deficit* ereditario di steroide 11 β -idrossilasi o di 17 α -idrossilasi determina alterazioni della sintesi del cortisolo ed eccessiva produzione di steroidi idrossilati in posizione 21 (deossicorticosterone e corticosterone), anch'essi potenti attivatori del recettore dei mineralcorticoidi (19).

Ipertensione ad esordio precoce con esacerbazione in gravidanza

L'ipertensione ad esordio precoce con esacerbazione in gravidanza è una forma di ipertensione monogenica autosomica dominante, dovuta ad una mutazione a livello del sito di legame del recettore dei mineralcorticoidi sul cromosoma 4 (4q31.1) (20). La sequenza di questo sito di legame è altamente conservata nella scala filogenetica ed è estremamente specifica, in quanto non presente in altri recettori nucleari. La mutazione consiste nella sostituzione della serina in posizione 810 con una leucina (S810L). La leucina della sequenza mutata crea un nuovo legame debole tipo Van der Waals con l'arginina in posizione 773, determinando una modificazione della conformazione spaziale dell'elica 5 del recettore. Questa specifica conformazione spaziale, indispensabile per il legame, è abitualmente determinata dal gruppo idrossilico in posizione 21 del ligando. La presenza della leucina in posizione 773 elimina quindi la necessità per il ligando di possedere un gruppo idrossilico in posizione 21 per attivare il recettore. Come conseguenza, composti che in condizioni fisiologiche si legano al recettore dei mineralcorticoidi senza attivarlo, per assenza del gruppo idrossilico in posizione 21, diventano potenti agonisti del recettore mutato. Sostanze con queste caratteristiche sono il progesterone e gli antagonisti dell'aldosterone, quali lo spironolattone (Fig. 6A e 6B). Il recettore mutato inoltre mostra una parziale attivazione costitutiva ed una normale attivazione da parte dell'aldosterone.

Come conseguenza delle alterazioni sopra descritte, i soggetti portatori di questa mutazione sono affetti da ipertensione ad esordio giovanile (prima dei 20 anni di età), con soppressione dell'aldosterone. L'esacerbazione dell'ipertensione che si manifesta in gravidanza consegue al fisiologico aumento delle concentrazioni di progesterone (circa 100 volte i livelli pre-gravidici, fino a 500 nM). La grave ipertensione in gravidanza si accompagna a ipopotassiemia e marcata potassiuria. I livelli circolanti di aldosterone, abitualmente aumentati di circa dieci volte rispetto al periodo pregravidico, risultano indosabili. La severità dell'ipertensione arteriosa può essere tale da costringere all'induzione prematura del parto per pre-eclampsia.

La diagnosi viene fatta dimostrando la mutazione a livello del cromosoma 4 (4q31.1). Poiché lo spironolattone è un potente agonista del recettore mutato dei mineralcorticoidi, il suo uso è controindicato nei portatori di questa mutazione.

È stato infine ipotizzato che lo sviluppo d'insufficienza cardiaca congestizia, osservato nelle famiglie portatrici di questa mutazione, possa essere conseguenza dell'espressione extra-renale del recettore dei mineralcorticoidi (21).

Test di verifica

4) Qual'è il difetto genetico all'origine dell'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi?

- Mutazione puntiforme del gene dell'ACTH
- Delezione del braccio corto del cromosoma 6
- Mutazione puntiforme del gene dell'aldosterone
- Gene chimerico sul cromosoma 8
- Mutazione puntiforme del gene della 11 β -idrossilasi.

5) Qual'è il meccanismo patogenetico della sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi?

- L'11 β -idrossilasi modificata aumenta la produzione di aldosterone
- L'aldosterone modificato aumenta il riassorbimento del sodio a livello tubulare
- L'11 β -idrossilasi modificata aumenta la produzione di cortisone
- Il cortisone attiva il recettore per i mineralcorticoidi
- Il cortisolo attiva il recettore per i mineralcorticoidi.

6) L'ipertensione ad esordio precoce con esacerbazione in gravidanza è caratterizzata da:

- Esordio in età giovanile
- Ipotassiemia e aumento potassiuria
- Esacerbazione in gravidanza
- Aumento dei livelli di aldosterone
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Sindrome di Liddle

La sindrome di Liddle, conosciuta anche come pseudo-iperaldosteronismo di tipo I (PHA1), è una forma d'ipertensione monogenica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un'attivazione costitutiva dei canali epiteliali del sodio a livello del dotto collettore corticale, con aumento del riassorbimento di sodio e cloro. L'osservazione che il trapianto renale, eseguito in soggetti affetti da tale sindrome che abbiano sviluppato insufficienza renale, risulti terapeutico, ha suggerito in passato che il difetto risiedesse all'interno del rene stesso e non nel controllo bioumorale del volume plasmatico e degli elettroliti (22). Tale attivazione costitutiva consegue ad una mutazione sul cromosoma 16p, che si riflette in un'alterazione della subunità β o γ del canale epiteliale del sodio (ENaC), con delezione della sua porzione C-terminale citoplasmatica (23, 24) (Fig. 3B). Tutte le mutazioni fino ad oggi descritte portano ad un aumento dell'attività dei canali epiteliali del sodio (25), per aumento del loro numero sulle membrane del tubulo distale. Ciò si verifica a causa di una ridotta *clearance*

dei canali epiteliali del sodio dalle membrane del tubulo distale, con significativo prolungamento della loro emivita funzionale (26). È stato dimostrato *in vitro* che la delezione della porzione C-terminale citoplasmatica, dovuta alla mutazione genetica, impedisce l'endocitosi dei canali, e quindi la loro rimozione dalla superficie delle membrane del tubulo distale.

Il quadro clinico della sindrome di Liddle è caratterizzato da ipertensione arteriosa, ipopotassiemia, alcalosi metabolica e soppressione sia della renina che dell'aldosterone (27). L'amiloride ed il triamterene, ma non lo spironolattone, sono efficaci nel controllare l'ipertensione arteriosa in questa sindrome, quando associati alla restrizione dell'assunzione di sodio (28, 29).

Sindrome di Gordon

La sindrome di Gordon, o pseudoipoadosteronismo di tipo II (PHA2), è una forma di ipertensione monogenica a trasmissione autosomica dominante, che si differenzia dalle forme descritte nelle precedenti sezioni per la presenza, oltre all'ipertensione, d'iperkaliemia ed acidosi ipercloremica, che si normalizzano con la somministrazione di diuretici tiazidici. Sono stati identificati almeno tre differenti *locus* genetici associati a questa sindrome: sul cromosoma 1 (1q32-q42), sul cromosoma 17 (17p11-q21) e sul cromosoma 12 (12p13.3) (30). Più recentemente, Wilson et al. (31) hanno chiarito che diverse mutazioni a livello del braccio corto del cromosoma 12 e 17 codificano per proteine della famiglia delle WNK chinasi serina-treonina. In particolare, delezioni nell'intervallo D12S341-D12S91 determinano un aumento dell'espressione di WNK1, mentre mutazioni "missense" nell'intervallo D17S250-D17S579 modificano la carica elettrica di WNK4. Entrambe le proteine sono espresse a livello del tubulo distale convoluto e del dotto collettore corticale; WNK1 è una proteina intracellulare, mentre WNK4 è parte delle giunzioni strette intercellulari. È stato suggerito che queste chinasi possano aumentare la conduttanza al cloro paracellulare o transcellulare nel dotto collettore, aumentando quindi il riassorbimento di sodio e diminuendo la secrezione di H⁺ e K⁺ (31) (Fig. 2B). In alternativa, le chinasi mutate potrebbero causare un'attività costitutiva del cotrasportatore Na-Cl a livello del dotto collettore od un marcato aumento dell'attività di questo trasportatore a livello del tubulo convoluto distale, dove questo si localizza normalmente (31). L'aumentato riassorbimento di sodio in porzioni del nefrone prossimali al sito d'azione dell'aldosterone, con conseguente espansione del volume circolante, causerebbe la soppressione di aldosterone e renina; la ridotta concentrazione di sodio a livello del tubulo collettore determinerebbe invece una ridotta negatività endoluminale, a cui conseguirebbe una ridotta escrezione di potassio, con iperkaliemia ed acidosi metabolica.

È stato anche ipotizzato che un ridotto efflusso di potassio attraverso la Na⁺/K⁺ ATPasi, per riduzione del gradiente elettrochimico a livello del tubulo distale o attraverso i canali apicali del K⁺, potrebbe determinare una ridotta risposta della potassiemia all'aldosterone, con iperkaliemia ed acidosi ipercloremica. La soppressione della renina in questo caso potrebbe conseguire all'iperpotassiemia piuttosto che riflettere un'espansione del volume circolante.

I diuretici tiazidici correggono l'ipertensione e l'iperkaliemia, caratteristiche di questa sindrome, non tanto mediante riduzione del volume circolante, ma probabilmente riducendo il riassorbimento del sodio a livello del tubulo convoluto distale, ripristinando così le concentrazioni di sodio che raggiungono il sito d'azione dell'aldosterone. Questo determinerebbe la normalizzazione dei meccanismi di eliminazione del potassio, con correzione dell'iperpotassiemia e dell'acidosi metabolica.

Estremamente variabile l'età di esordio dell'ipertensione in questa sindrome, andando dall'età neonatale (32), a casi ad esordio tardivo, anche nella quinta decade di vita (33). Di variabile riscontro anche l'ipercloremia (spesso modesta), l'acidosi metabolica e la soppressione dei livelli circolanti di renina. L'uso dei tiazidici determina una pronta e completa correzione sia dell'ipertensione sia dell'iperpotassiemia, con normalizzazione dei livelli di aldosterone e renina. In alcuni casi l'efficacia dei tiazidici è tale da indurre perfino ipopotassiemia ed iponatremia. Alcuni portatori di questa sindrome, oltre che ai tiazidici, rispondono anche alla furosemide (34).

Ipertensione autosomica dominante associata a brachidattilia di tipo E

Questa rara forma d'ipertensione arteriosa mendeliana, descritta per la prima volta nel 1974 (35), è caratterizzata da un incremento drammatico dei valori pressori con l'età; la maggior parte dei soggetti colpiti muore prima dei 50 anni per *ictus* cerebrale. L'ipertensione non è sodio-sensibile; i livelli di renina, angiotensina ed aldosterone sono nella norma, sia a riposo sia dopo stimoli. Tipicamente, la radiografia della mano mostra la diminuzione della lunghezza delle falangi e delle ossa metacarpali; le epifisi delle falangi possono avere forma conica. La pressione si normalizza con una terapia di associazione con β-bloccanti, calcio antagonisti, α-bloccanti e ACE-inibitori.

Osservazioni sul campo operatorio, studi anatomici e di risonanza magnetica hanno condotto ad ipotizzare un meccanismo patogenetico "centrale" quale causa dell'ipertensione. È emerso che i soggetti affetti hanno una compressione sull'area ventro-laterale del tronco encefalico, dovuta ad un "loop" dell'arteria cerebrale inferiore posteriore, esattamente nella zona d'entrata del IX e X nervo cranico. Test autonomici mostrano inoltre che i soggetti affetti hanno una ridotta attività nervosa simpatica a livello

muscolare e valori di catecolamine circolanti bassi-normali; la capacità di adeguarsi ad aumenti pressori risulta compromessa. È stato quindi recentemente ipotizzato che l'ipertensione possa essere conseguenza di un riflesso barocettivo alterato (36).

Il difetto genetico all'origine della sindrome è stato identificato a livello del cromosoma 12p; descritte sia delezioni, che reinserzioni o inversioni del cromosoma (37). Dato che delezioni nella stessa regione possono portare allo sviluppo della sola brachidattilia, in assenza d'ipertensione (38), il difetto probabilmente coinvolge due geni adiacenti. Come geni candidati presenti a livello del cromosoma 12p sono stati proposti quelli che codificano per il canale del potassio Kir 6.1 ATP-dipendente, per il recettore per le sulfoniluree SUR2, che lo regola, e per la fosfodiesterasi PDE3A. La perdita di funzione del canale del potassio determina vasoconstrizione, mentre l'attivazione costitutiva della fosfodiesterasi PDE3A comporta un'aumentata idrolisi del cAMP promuovendo vasoconstrizione con ridotta attivazione della proteinkinasi A; questo meccanismo conduce a una diminuita fosforilazione delle catene leggere di miosina.

Mutazioni del gene codificante il "peroxisom proliferator-activated receptor γ " (PPAR γ)

Il *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ) è un regolatore nucleare del metabolismo, differenziazione e crescita cellulare, con un ruolo importante nella regolazione del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi; i nuovi farmaci che legano il PPAR γ migliorano l'insulino-sensibilità, riducono i livelli di trigliceridi e sembrano ridurre il rischio di aterosclerosi (39, 40). Questi farmaci hanno anche un modesto effetto antipertensivo, grazie ad un'azione di vasodilatazione periferica (41). Dato il crescente impatto epidemiologico a livello mondiale della sindrome metabolica, la segnalazione in tre soggetti con insulino-resistenza severa (due appartenenti alla stessa famiglia) di due mutazioni eterozigoti differenti a livello del dominio di legame di PPAR γ presenta notevole rilevanza scientifica (42). I recettori mutati, non solo erano notevolmente danneggiati dal punto di vista della trascrizione, ma inibivano anche l'attività del recettore co-espresso senza mutazione. Oltre all'insulino-resistenza, tutti e tre i soggetti hanno sviluppato diabete di tipo 2 ed ipertensione ad un'età particolarmente precoce in assenza di segni di sovrappeso. È possibile che esista una relazione causale tra la mutazione di PPAR γ ed esordio precoce dell'ipertensione arteriosa. Da un lato, infatti, PPAR γ è espresso sia a livello endoteliale, che delle cellule muscolari lisce dei vasi (43, 44). D'altro canto, i tiazolidinedioni sono in grado di bloccare l'attività dei canali del calcio delle cellule muscolari lisce (45), inibire il rilascio di endotelina 1 e promuovere la secrezione del peptide natriuretico di tipo C ad azione vasodilatatrice (46). Recentemente è stata segnalata l'espressione di PPAR γ a livello del tubulo con-

vuluto distale e dei dotti collettori midollari e corticali (47). Lo studio *in vitro* ha però mostrato un possibile effetto dei tiazolidinedioni di aumento dell'attività del promotore SGK1, implicato nell'espressione di ENaC a livello tubulare, con conseguente ritenzione di sodio (47).

Test di verifica

7) Il quadro clinico della sindrome di Liddle è caratterizzato da:

- Aumento di renina e aldosterone
- Acidosi metabolica
- Iperpotassiemia
- Aumento dei livelli di aldosterone con soppressione della renina
- Risposta terapeutica all'amiloride.

8) Il quadro clinico della sindrome di Gordon è caratterizzato da:

- Aumento di renina e aldosterone
- Alcalosi metabolica
- Iperpotassiemia
- Aumento dei livelli di aldosterone con soppressione della renina
- Risposta terapeutica all'amiloride.

9) Il quadro clinico dell'ipertensione autosomica dominante associata a brachidattilia di tipo E è caratterizzato da:

- Normalità di renina e aldosterone
- Alcalosi metabolica
- Iperpotassiemia
- Aumento dei livelli di aldosterone con soppressione della renina
- Risposta terapeutica ai diuretici tiazidici.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

Le forme monogeniche d'ipertensione arteriosa, pur estremamente rare, rappresentano un punto di partenza insostituibile per la dissezione dei meccanismi implicati nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa e per l'identificazione dei geni implicati. L'identificazione delle mutazioni alla base di queste rare patologie ha permesso di capire meglio i processi ed i mediatori implicati nell'omeostasi del sodio e di individuare dei geni "candidati", da utilizzare in studi sui polimorfismi genetici nell'ipertensione essenziale (48-50).

Lo studio delle forme d'ipertensione monogenica sta aprendo infine il campo anche alla farmacogenomica: le

mutazioni responsabili, codificanti spesso per i punti d'azione dei diversi diuretici a livello tubulare, potrebbero essere il punto di partenza per la comprensione della farmacodinamica di diuretici tiazidici, dell'ansa, risparmiatori di potassio ed antagonisti dell'aldosterone, e quindi della risposta individuale a questi farmaci (51).

Riassunto

L'ipertensione arteriosa è una patologia complessa, ad origine multifattoriale; fattori genetici rendono conto da un terzo alla metà della variabilità inter-individuale dei valori pressori. Lo studio dei geni implicati nelle rare forme di ipertensione arteriosa a trasmissione monogenica ha permesso d'identificare dei percorsi fisiologici fondamentali a carico del riassorbimento di acqua e sale a livello renale che, se alterati, influenzano i valori pressori. L'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi ("Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism", GRA) è caratterizzato dalla presenza di livelli di aldosterone normali o elevati, nonostante la soppressione dell'attività reninica plasmatica, e per il fatto che questi vengono corretti dalla somministrazione esogena di glucocorticoidi. La sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (*Apparent Mineralcorticoid Excess*, AME) consegue alla mutazione del gene che codifica per l'isoforma renale dell'enzima 11 β HSD; la mancata conversione del cortisolo a cortisone determina aumento dei livelli di cortisolo che attiva il recet-

tore dei mineralcorticoidi. L'ipertensione ad esordio precoce con esacerbazione in gravidanza è dovuta ad una mutazione che determina un'alterazione conformazionale del recettore per i mineralcorticoidi. Come conseguenza, sostanze normalmente inattive a questo livello, come il progesterone, diventano potenti agonisti del recettore mutato. La sindrome di Liddle, conosciuta anche come pseudo-iperaldosteronismo di tipo I (PHA1), è caratterizzata da un'attivazione costitutiva dei canali epiteliali del sodio a livello del tubulo distale, con aumento del riassorbimento di sodio e cloro. La sindrome di Gordon, o pseudoipoaldosteronismo di tipo II (PHA2) si differenzia dalle altre forme per la presenza, oltre all'ipertensione, d'iperkaliemia ed acidosi ipercloremica, che si normalizzano con la somministrazione di diuretici tiazidici. È stato infine descritto un *pedigree* esteso di origine turca affetto da una non ancora precisamente definita forma di ipertensione monogenica associata a brachidattilia.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Daniele Cusi
U.F. Ipertensione e Nefrologia Preventiva
IRCCS Multimedica
Via Milanese, 300
20099 Sesto San Giovanni (MI)
e-mail: Daniele.cusi@unimi.it

Bibliografia

1. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In Laragh JH and Brenner BM. Eds Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press New York, 1990; pp 81-100.
2. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-19.
3. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
4. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992; 66-74.
5. Jamieson A, Slutsker L, Inglis GC, Fraser R, White PC, Connell JM. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: effects of crossover site and parental origin of chimaeric gene on phenotypic expression. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 563-70.
6. Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med* 1992; 116: 813-20.
7. Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Fardella C. Serum 18-hydroxycorticoid in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* 2001; 38: 688-91.
8. Ganguly A, Weinberger MH. Triamterene-thiazide combination: alternative therapy for primary aldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 246-50.
9. Gordon RD. Primary aldosteronism. *Endocrinol Invest* 1995; 18: 495-511.
10. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3313-8.
11. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998; 31: 445-50.
12. Funder JW, Sheppard K. Adrenocortical steroids and the brain. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 397-411.
13. Ulick S, Levine LS, Gunczler P, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 757-64.
14. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10: 394-9.
15. Cooper M, Stewart PM. The syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Q J Med* 1998; 91: 453-5.
16. Stewart PM, Corrie JE, Shackleton CH, Edwards CR. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Invest* 1988; 82: 340-9.

17. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH, Edwards CR. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821-4.
18. Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 1991; 87: 680-6.
19. Kagimoto M, Winter JS, Kagimoto K, Simpson ER, Waterman MR. Structural characterization of normal and mutant human steroid 17 alpha-hydroxylase genes: molecular basis of one example of combined 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase deficiency. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 564-70.
20. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289: 119-23.
21. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-75.
22. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited: a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 1994; 330: 178-81.
23. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407-14.
24. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Gen* 1995; 11: 76-82.
25. Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, Gautschi I, Lifton RP, Rossier BC. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the *Xenopus laevis* oocyte expression system. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 5699-703.
26. Shimkets RA, Lifton RP, Canessa CM. The activity of the epithelial sodium channel is regulated by clathrin-mediated endocytosis. *J Biol Chem* 1997; 272: 25537-41.
27. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians* 1963; 76: 199-213.
28. Rodriguez JA, Lopez JM, Biglieri EG. DOCA test for aldosteronism: its usefulness and implications. *Hypertens* 1981; (6 Pt 2): II-102-06.
29. Wang C, Chan TK, Yeung RT, Coghlan JP, Scoggins BA, Stockigt JR. The effect of triamterene and sodium intake on renin, aldosterone, and erythrocyte sodium transport in Liddle's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1027-32.
30. Achard JM, Disse-Nicodeme S, Fiquet-Kempf B, Jeunemaitre X. Phenotypic and genetic heterogeneity of familial hyperkalaemic hypertension (Gordon syndrome). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1048-52.
31. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1107-12.
32. Gereda JE, Bonilla-Felix M, Kalil B, Dewitt SJ. Neonatal presentation of Gordon syndrome. *J Pediatr* 1996; 129: 615-7.
33. Brautbar N, Levi J, Rosler A, et al. Familial hyperkalemia, hypertension, and hyporeninemia with normal aldosterone levels. A tubular defect in potassium handling. *Arch Intern Med* 1978; 138: 607-10.
34. Erdogan G, Corapcioglu D, Erdogan MF, Hallioglu J, Uysal AR. Furosemide and dDAVP for the treatment of pseudohypoaldosteronism type II. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 681-84.
35. Bilginturan N, Zileli S, Karacadag S, Pirnar T. Hereditary brachydactyly associated with hypertension. *J Med Genet* 1973; 10: 253-59.
36. Luft FC. Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. *Clin Med Res* 2003; 1: 291-300.
37. Schuster H, Wienker TF, Toka HR, et al. Autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a Turkish kindred resembles essential hypertension. *Hypertens* 1996; 28: 1085-92.
38. Bähring S, Nagai T, Toka HR, et al. Deletion at 12p in a Japanese child with brachydactyly overlaps the assigned locus of brachydactyly with hypertension in a Turkish family. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 732-5.
39. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43: 527-50.
40. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- α on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3J-9J.
41. Buchanan TA, Meehan WP, et al. Blood pressure lowering by pioglitazone; evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995; 96: 354-60.
42. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880-3.
43. Marx N, Bourcier T, Sukhova GK, Libby P, Plutzky J. PPAR γ activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPAR γ as a potential mediator in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 546-51.
44. Iijima K, Yoshizumi M, Ako J, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 353-56.
45. Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U, Fujii K, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 675-82.
46. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: A new possible role of PPAR γ on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 757-63.
47. Hong G, Lockhart A, Davis B, et al. PPAR γ activation enhances cell surface ENaC α via up-regulation of SGK1 in human collecting duct cells. *FASEB J* 2003; 17: 1966-8.
48. Persu A, Barbry P, Bassilana F, et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na $^{+}$ channel in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 129-37.
49. Busjahn A, Aydin A, Uhlmann R, et al. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase (SGK1) gene and blood pressure. *Hypertension* 2002; 40: 256-60.
50. Xu BE, Lee BH, Min X, et al. WNK1: analysis of protein kinase structure, downstream targets, and potential roles in hypertension. *Cell Res* 2005; 15: 6-10.
51. Vormfelde SV, Burckhardt G, Zirk A, Wojnowski L, Brockmoller J. Pharmacogenomics of diuretic drugs: data on rare monogenic disorders and on polymorphisms and requirements for further research. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 701-34.