

## Hiperaldosteronismo familiar: nuevos mecanismos de aldosteronismo primario

Antonio Picó

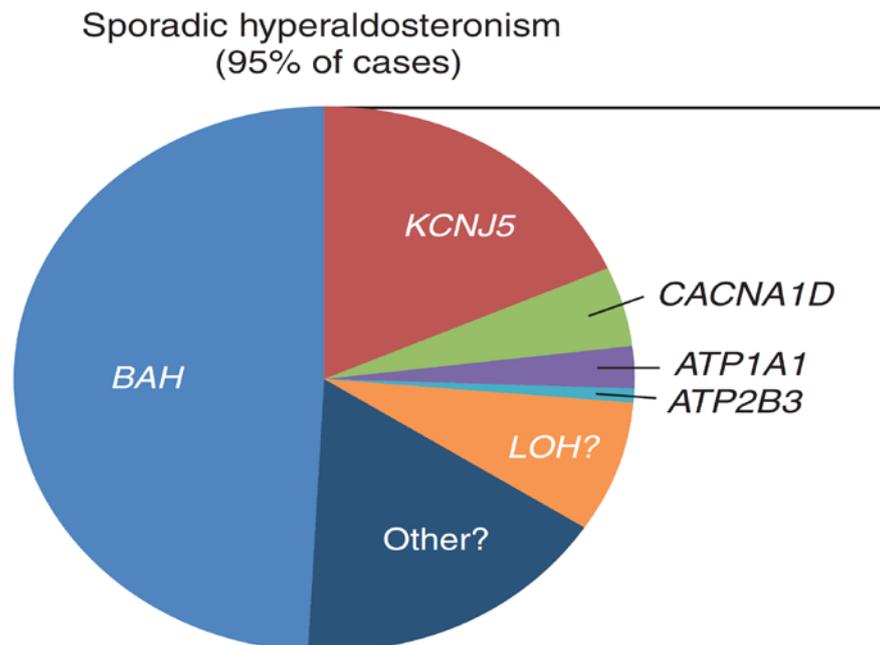
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández

El Hiperaldosteronismo primario es una causa bastante común de hipertensión arterial secundaria. Es debido a un exceso en la secreción autónoma de aldosterona por un adenoma unilateral o una hiperplasia bilateral de las glándulas adrenales, que resulta en hipertensión arterial, concentraciones bajas de potasio sérico y alcalosis metabólica.

El 95 % de los casos de hiperaldosteronismo descritos son esporádicos, y en el 5 % restante se ha descrito una aglutinación familiar. Poco más de los casos de hiperaldosteronismo esporádico son debidos a un adenoma productor de aldosterona. En el resto la causa es una hiperplasia adrenal idiopática. En los adenomas productores de aldosterona se han descrito hasta la fecha 4 tipos de mutaciones somáticas en los genes *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1* y *ATP2B3* (fig.1)

Fig. 1. Causas de hiperaldosteronismo primario y mutaciones somáticas descritas en los adenomas productores de aldosterona.

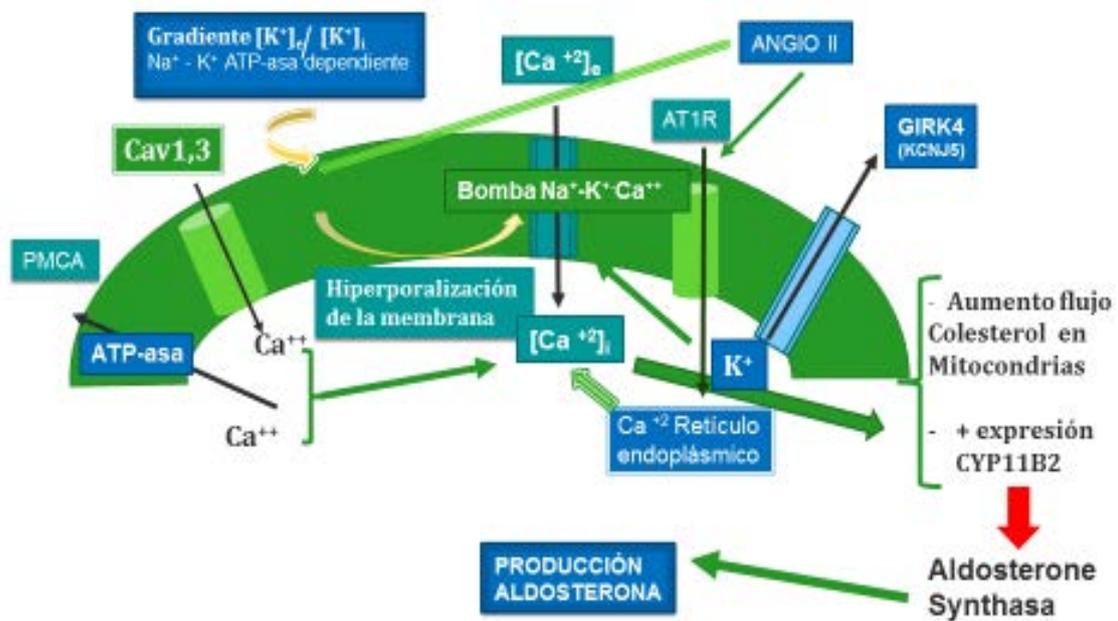


## Regulación de la síntesis de aldosterona

La síntesis de aldosterona depende de la activación de la enzima aldosterona sintasa en la capa glomerular de la corteza adrenal. La enzima aldosterona sintasa está codificada por el gen *CYP11B2*. La activación de la misma responde al aumento de las concentraciones

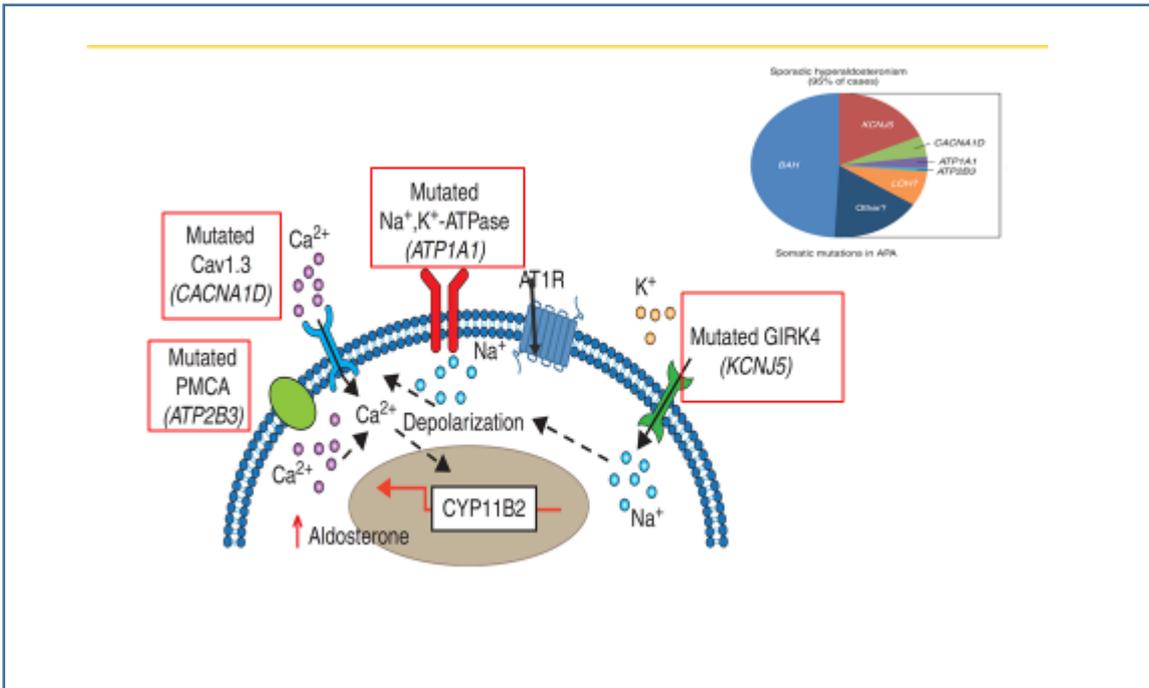
intracelulares de  $\text{Ca}^{+2}$ . El aumento de calcio intracelular se produce por una despolarización de la membrana celular por activación de la bomba  $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-Ca}^{+2}$  ATPasa que depende del equilibrio entre el  $\text{K}^{+}$  extracelular y el  $\text{K}^{+}$  intracelular y de la activación del sistema Renina-Angiotensina, con aumento de la Angiotensina II. La concentración del  $\text{K}^{+}$  intracelular está regulada por el canal GIRK4, altamente selectivo para el  $\text{K}^{+}$  y codificado por el gen KCNJ5. Adicionalmente la concentración intracelular de calcio también depende de un canal de calcio dependiente de voltaje, el Cav1,3, codificado por el gen CACNA1D y por un canal de calcio ATPasa dependiente, el PMCA, codificado el gen ATP2B3 (fig.2)

Figura 2. Mecanismos fisiológicos de regulación de la síntesis de aldosterona



Las diferentes mutaciones descritas a nivel somático en los adenomas productores de aldosterona producen hiperaldoesteronismo merced a favorecer una despolarización no fisiológica de la membrana (mutaciones de los genes ATP1A1 y ATP2B3, de la pérdida de la selectividad de conductancia del canal de  $\text{K}^+$ , GIRK4 por la mutación del gen KCNJ5, o por el aumento directo del calcio intracelular por mutación del gen CACNA1D, que codifica el canal de calcio dependiente de voltaje, Cav3.1 (Fig 3).

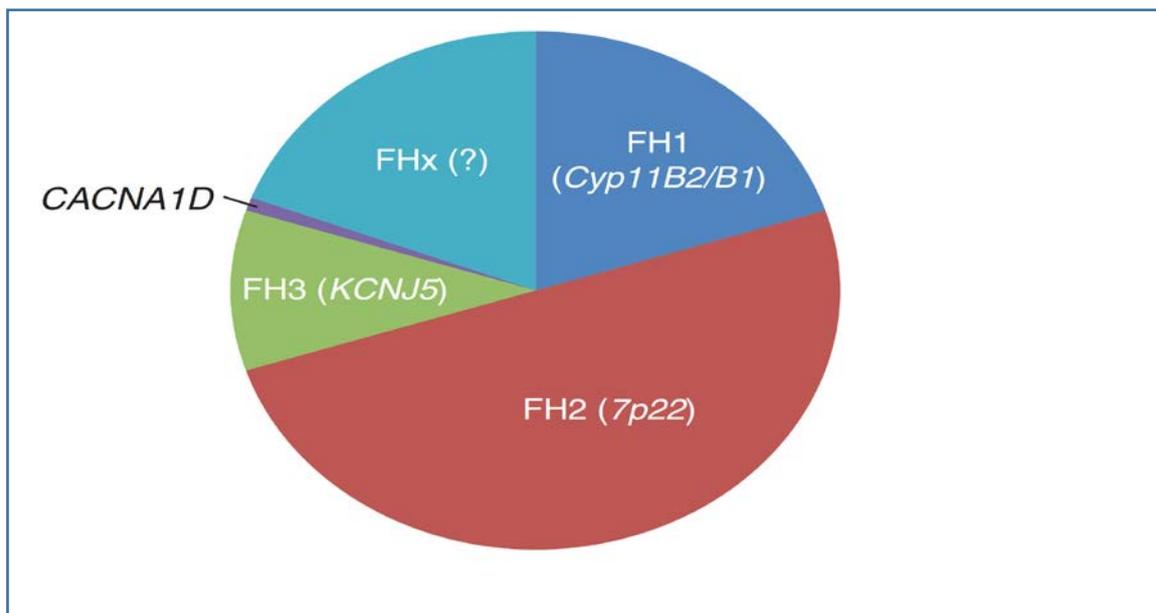
Figura 3. Mutaciones somáticas de los canales  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$  en los adenomas suprarrenales secretores de aldosterona



### Hiperaldosteronismo familiar

El hiperaldosteronismo familiar constituye tan sólo el 5 % de las causas de hiperaldosteronismo primario. Hasta la fecha se han descrito 4 tipos de hiperaldosteronismo familiar que se han relacionado con mutaciones germinales, la mayor parte de las veces transmitidas de forma autosómico dominante. Fig.4

Figura 4. Tipos de hiperaldosteronismo familiar y mutaciones germinales relacionadas



### Hiperaldosteronismo familiar tipo 1

El hiperaldosteronismo familiar tipo 1 fue descrito en el año 1966 por Shutterland como un subtipo de hiperaldosteronismo que tenía la peculiaridad de depender del eje corticotropo suprarrenal en vez del sistema renina-angiotensina. De ahí su denominación inicial de Hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides.

El cuadro se hereda de forma autosómico dominante y cursa con hipertensión grave de inicio temprano en la vida. Bioquímicamente cursa con aumento de actividad de renina plasmática suprimida y concentraciones elevadas de aldosterona que siguen un ritmo circadiano similar al cortisol y se suprimen tras la administración de dexametasona. Fig 5 y 6.

Figura 5. Concordancia entre el ritmo circadiano de aldosterona y el de cortisol en un paciente con hiperaldosteronismo familiar tipo 1

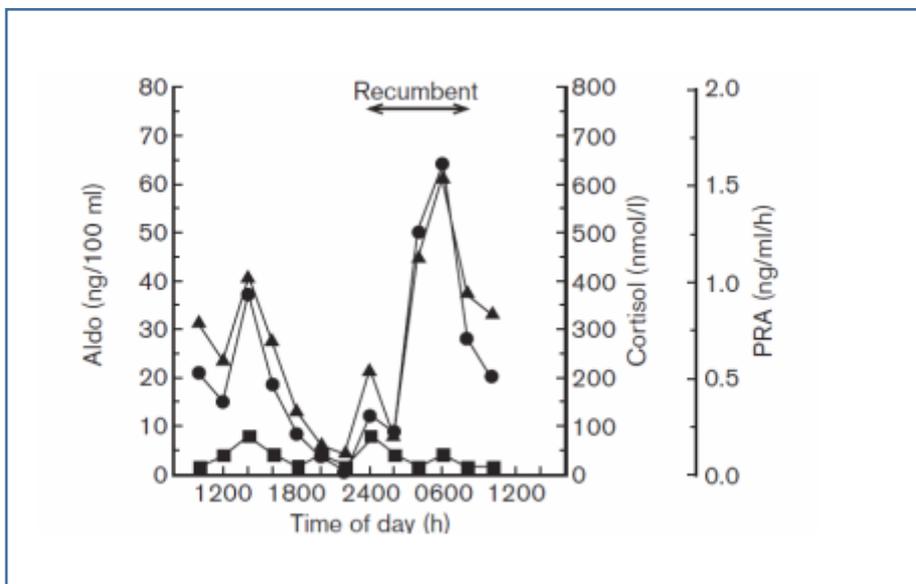
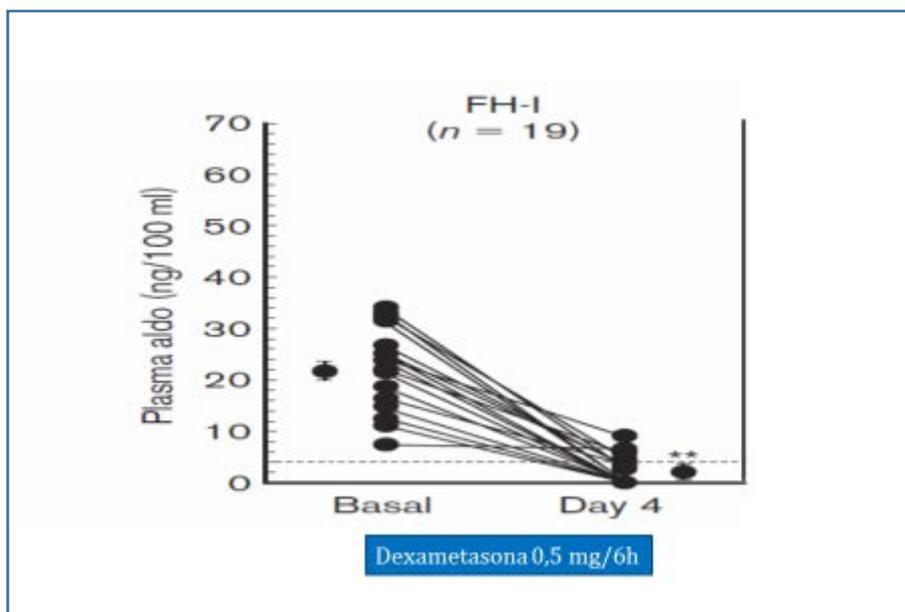


Figura 6. Supresión de la secreción de aldosterona tras la administración de dexametasona durante 4 días en 19 pacientes con hiperaldosteronismo familiar tipo 1



La causa del mismo se ha atribuido a la formación de un gen quimérico entre la región promotora del gen CYP11B1 que codifica la enzima 11 Beta hidroxilasa, responsable de la síntesis de cortisol en la capa fascicular de la corteza suprarrenal, y regiones codificantes del gen CYP11B2, que codifica la enzima Aldosterona Sintasa, responsable de la síntesis de aldosterona en la capa glomerular de la corteza adrenal. Como resultado de la formación de este gen híbrido, la secreción de aldosterona deja de depender del eje renina-angiotensina y responde al estímulo de la ACTH, de forma similar a como lo hace el cortisol. De igual forma se segregan los metabolitos híbridos de cortisol 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol, que pueden ayudar a tipificar mejor el cuadro clínico, aunque no sean específicos del mismo.

Radiológicamente se encuentra una hiperplasia adrenal bilateral aunque ocasionalmente puedan detectarse nódulos adrenales.

El tratamiento consiste en la administración de dosis bajas de dexametasona, suficiente para frenar la secreción de aldosterona sin producir un síndrome de Cushing iatrogénico.

### **Hiperaldosteronismo familiar tipo 2**

El hiperaldosteronismo familiar tipo 2 fue descrito por Gordon en 1991 en familias con hiperaldosteronismo familiar no suprimible por glucocorticoides. Su prevalencia se ha estimado entre un 1.2 y un 6 % de la población adulta con hiperaldosteronismo, siendo la principal causa de hiperaldosteronismo familiar. Su transmisión es compatible con un patrón autosómico dominante, aunque éste sólo se ha podido comprobar en 7 familias. En el resto, el número de pacientes afectados era demasiado bajo para identificar un patrón definido de transmisión.

En alrededor de un 30 % de los casos se detectan adenomas productores de aldosterona. Aproximadamente 2/3 de los pacientes responden al ortostatismo y a la infusión de Angio-II.

Aunque se ha encontrado una asociación entre el trastorno y la región cromosómica 7p22, hasta la fecha no se ha identificado el gen mutado responsable del trastorno. Por tanto su diagnóstico se basa en la confirmación de un hiperaldosteronismo familiar una vez excluido el HF tipo 1. El tratamiento consiste en la administración de fármacos antagonistas del receptor de mineralcorticoides, como la espironolona o la eplerenona, y bloqueantes de los canales de calcio como el amlodipino.

### **Hiperaldosteronismo familiar tipo 3**

Fue descrito en el año 2008 por Geller en un padre y 2 hijas. Se caracteriza por un hiperaldosteronismo grave que se manifiesta por hipertensión arterial grave, resistente al tratamiento, e hipokaliemia de aparición precoz. Al igual que el hiperaldosteronismo tipo 1 cursa con concentraciones elevadas de los metabolitos híbridos 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol, pero a diferencia de él la secreción de aldosterona no se suprime por dexametasona.

Inicialmente se atribuyó a la mutación p.Thr158Ala del gen KCNJ5 responsable de la codificación del canal específico GIRK4. Con posterioridad se han descrito otras mutaciones con una buena correlación genotipo-fenotipo.

En las técnicas de imagen se detecta una hiperplasia adrenal bilateral y el tratamiento es médico, con antagonistas del receptor de mineralcorticoides y bloqueantes de los canales del calcio.

#### **Hiperaldosteronismo familiar tipo 4**

Es el último tipo de hiperaldosteronismo familiar descrito. Se ha atribuido a mutaciones germinales del gen *CACNA1D*, responsable de la codificación del canal de calcio dependiente de voltaje Cav1.3. Hasta la fecha se han descrito 2 mutaciones del gen. Hasta la fecha se han descrito 2 mutaciones de ganancia de función del gen, lo que facilita el aumento de las concentraciones intracelulares de calcio que desencadenan un aumento autónomo en la secreción de aldosterona. Los 2 pacientes descritos presentaban alteraciones neuromusculares graves de manifestación en la infancia temprana Finalmente se ha descrito una nueva mutación del mismo gen, *CACNA1H*<sup>M1549V</sup>, que también produce hiperaldosteronismo primario de inicio precoz y transmisión autosómico dominante.

#### **CONCLUSIONES**

La secuenciación genómica masiva abre enormes posibilidades en el diagnóstico molecular de los tumores. Esto ha permitido identificar formas de hiperaldosteronismo de agrupación familiar que permiten un tratamiento precoz de los distintos miembros afectados de la familia. Debido a los nocivos efectos cardiovasculares del exceso de aldosterona, más allá de la hipertensión arterial que produce, un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento serán definitivos para el pronóstico de los pacientes afectados, muchos de ellos en edades tempranas de la vida

#### **Bibliografía**

1. Zennaro M-C, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* 2015;224:63-77. doi:10.1530/JOE-14-0597.
2. Korah H, Scholl U. An Update on Familial Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):941-946. doi:10.1055/s-0035-1564166.
3. Scholl UI, Olting GS, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel *CACNA1H* causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. doi:10.7554/eLife.06315.001.
4. Zennaro M-C, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *Eur J Endocrinol.* 169:15-25. doi:10.1530/EJE-12-0813.