

PÁGINA DEL RESIDENTE

Reporte de caso y revisión breve Paciente con un caso poco frecuente de HTA: pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon

Angélica María González Clavijo¹, Luis Felipe Fierro Maya², Roberto Franco Vega³,
Jorge Eduardo Caminos Pinzón⁴

¹Residente de Endocrinología Universidad Nacional de Colombia, Médica Internista Clínica Fundadores, Bogotá, Colombia.

²Médico Endocrinólogo, Coordinador Grupo de endocrinología oncológica Instituto Nacional de Cancerología y Endocrinólogo Clínica Fundadores, Bogotá, Colombia.

³Médico Endocrinólogo, Docente titular, Jefe del posgrado en endocrinología, Universidad Nacional de Colombia

⁴Químico, Doctorado en Neuroendocrinología, Docente Coordinador del departamento de Bioquímica, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: angelik_md@yahoo.com

Resumen

Describimos el caso de una paciente con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) desde los 14 años de edad con frecuentes hospitalizaciones por crisis hipertensivas que no se lograban controlar con dosis crecientes de antihipertensivos. Se le realizaron múltiples estudios para HTA secundaria pero lo único anormal fue la presencia de hipercalemia y acidosis metabólica. Con estos hallazgos se hizo la impresión diagnóstica de pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon y se instauró tratamiento con hidroclorotiazida en dosis crecientes con lo cual se lograron estabilizar las cifras tensionales y mejorar la hipercalemia.

Palabras clave: hipertensión arterial secundaria, pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon.

Abstract

We describe the case of a patient diagnosed with hypertension at age 14 with multiple hospitalizations for hypertensive crisis. Despite increasing doses of antihypertensive drugs, her blood pressure was not controlled. Attempts were made to rule out secondary hypertension, but to no avail, except for the presence of hyperkalemia and metabolic acidosis. With these results, the diagnostic impression was of Type 2 pseudohypoaldoste-

ronism or Gordon's syndrome. The patient was treated with thiazides at increasing doses, which succeeded in stabilizing her blood pressure and improving hyperkalemia.

Keywords: Secondary hypertension, pseudohypoaldosteronism type 2 or Gordon syndrome.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 20 años de edad con hipertensión arterial (HTA) desde los 14 años. En su primera hospitalización en el 2010 se hicieron múltiples estudios para HTA secundaria, incluyendo ecocardiograma Doppler bidimensional transtorácico y Doppler de arterias renales que fueron normales, y estudios para causas endocrinas mientras tomaba verapamilo y prazosina como antihipertensivos, con medición de aldosterona, concentración de renina plasmática, catecolaminas en orina de 24 horas, ácido vanilmandélico en orina 24H, cortisol urinario y función tiroidea, que también se reportaron como normales: En los laboratorios se documentó hipercalemia e hipercloremia pero este hallazgo al parecer pasó inadvertido.

La paciente es hospitalizada nuevamente a finales de 2013 por un cuadro de hemorragia de vías digestivas altas acompañado de cifras tensionales elevadas, palpitations y cefalea. Se realizó una endoscopia de vías digestivas altas que mostró una úlcera duodenal sin sangrado activo; se administró omeprazol oral en dosis altas, se transfundieron 2 unidades de glóbulos rojos y se suministró verapamilo 120 mg tres veces al día y doxazosina 2 mg dos veces al día, logrando reducir sus cifras de tensión arterial sin normalizarlas por completo. Se documentó acidosis metabólica con pH de 7,2 y bicarbonato en 11 mEq/L, hipercalemia (5,8 mEq/L) e hipercloremia (114 mEq/L) con pruebas de creatinina y nitrógeno ureico en sangre normales. Los niveles de aldosterona fueron normales (4,8 ng/dl) a pesar de la hipercalemia y la renina plasmática fue menor de 5 pg/mL. Las metanefrinas en orina de 24 horas y

el ácido vanilmandélico estuvieron dentro de los rangos normales. Como parte del estudio de la enfermedad ulcerosa se realizó una tomografía axial computada de abdomen contrastada con fase arterial sin encontrar alteraciones y se postergó la medición de niveles séricos de gastrina para cuando pudiera suspenderse el inhibidor de bomba de protones, lo cual se logró a los dos meses del egreso hospitalario con un resultado de gastrina sérica dentro del rango normal.

Al interrogar a la paciente por su historia familiar encontramos que su madre falleció a la edad de 32 años durante una crisis de hipertensión arterial.

En esta paciente se hizo la impresión diagnóstica de pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon debido a la presencia de hipertensión arterial familiar acompañada de acidosis metabólica e hipercaliemia. Basados en los reportes de la literatura acerca de la eficacia de la hidroclorotiazida (HCTZ), se adicionó este diurético en dosis crecientes evidenciando mejoría en las cifras de tensión arterial, en la corrección de la hipercaliemia y de la acidosis metabólica. La paciente fue dada de alta con indicación de controles mensuales durante los cuales fue posible reducir las dosis de los otros antihipertensivos y a los seis meses de seguimiento se encontraba con adecuado control clínico recibiendo HCTZ 75 mg día, verapamilo 80 mg cada 12 horas y doxazosina 2 mg. En la paciente se habían utilizado múltiples esquemas antihipertensivos pero en ninguno se había incluido la HCTZ y sólo se consiguieron cifras de tensión arterial aceptables con su adición.

Discusión

En esta paciente con HTA de presentación a una edad muy temprana se descartaron las causas secundarias más comunes, incluyendo las renovasculares y cardiovasculares, y dentro de las endocrinológicas se descartó hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing y feocromocitoma. El hallazgo de hipercaliemia presente desde los primeros análisis pasó desapercibido durante muchos años y solamente en la última hospitalización se realizó determinación de gases arteriales como estudio complementario. La hipercaliemia y la acidosis metabólica hiperclorémica no están presentes en ninguno de los diagnósticos diferenciales mencionados y por ello se llegó al diagnóstico del síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (PHA2), es decir que si se hubiese puesto más atención a estos hallazgos, en una paciente con función renal preservada, se habrían podido evitar otras pruebas más costosas.

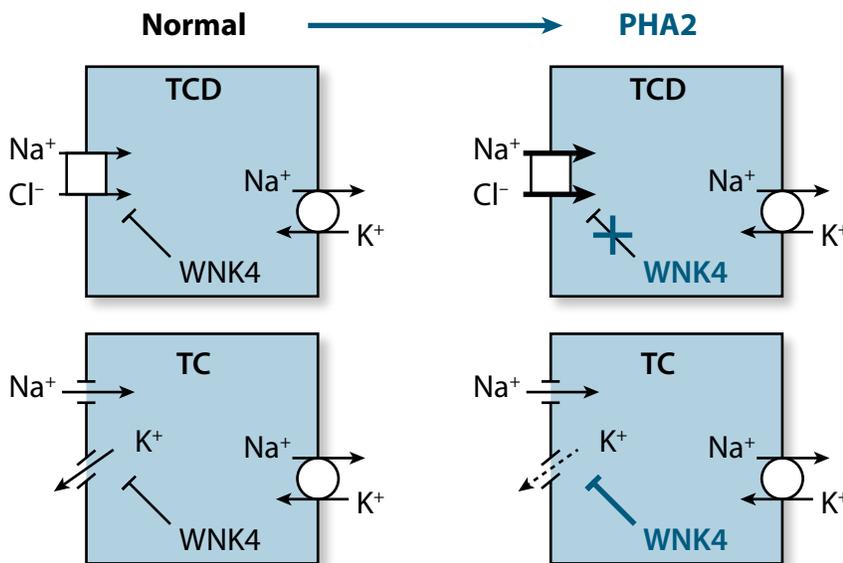
La primera descripción como síndrome se dio en 1988 cuando Gordon^(1,2) publicó el árbol genealógico de una familia en Australia, cuyo fenotipo incluía HTA e hipercaliemia, signos distintivos de otros síndromes de HTA familiar. Pero sólo fue en el 2000 cuando Disse-Nicodeme⁽³⁾ encontró que mutaciones en los genes WNK1 explicaban el mismo fenotipo en una familia francesa.

Las WNK son miembros de la familia de las MAP cinasas⁽⁵⁾ pero de manera distintiva, en su dominio catalítico carecen del residuo de lisina (k) comúnmente presente en las otras cinasas y de ahí su denominación (With No K). Cuatro genes codifican las WNK kinasas en los humanos, el gen WNK1, WNK2, WNK3

Tabla 1. Resultados de los estudios de laboratorio realizados

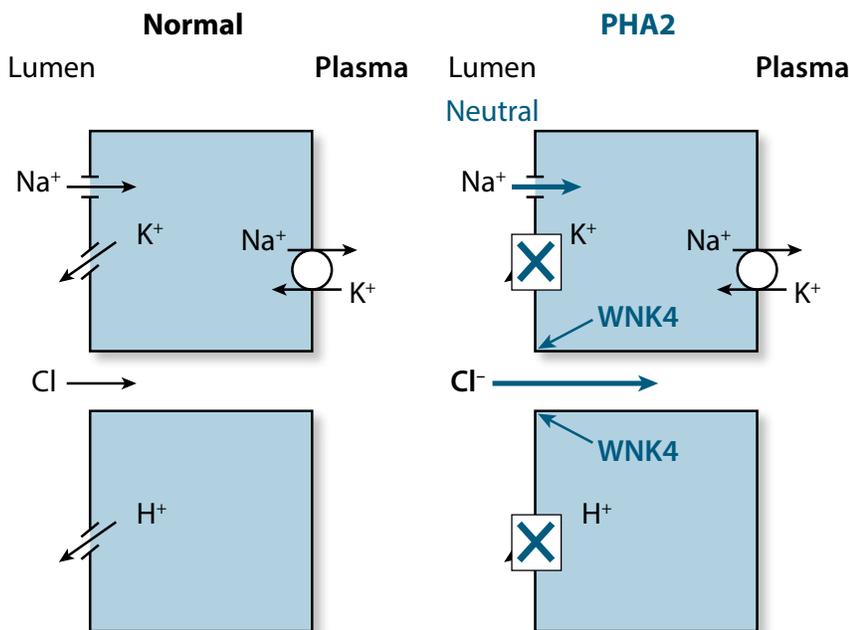
Paraclínico	2010	2013
Aldosterona	4,81 ng/dL (VR: 2,0 – 18)	43 ng/dL (VR: 2,0 – 18)
Renina	<5,0 ng/dl (IRMA, VR 5,0 – 27)	< 5,0 ng/dl (IRMA VR 5,0 – 27)
Adrenalina en plasma	53,3 pg/ml (VR menor de 125)	NA
Noradrenalina en plasma	343 pg/mL (VR menor de 600)	NA
Ácido vanilmandélico	6,5 mg/24h (VR menor de 13,6)	4,8mg/24h (VR menor de 13,6)
Metanefrinas en orina de 24h	NA	0,92 mg/24h (cromatografía líquida de columna, VR menor de 1,0)
Cortisol plasmático	10,68 ug/dL	NA
Potasio sérico	6,8 mEq/L	5,8 mEq/l
Cloro sérico	112 mEq/L	114 mEq/L
Calcio sérico		9,2 mg/dl (colorimetría)
Creatinina	0,7 mg/dL	0,54 mg/dl
TSH		1,5 uUI/ml
Gases arteriales		Acidosis metabólica, pH: de 7,2, HCO ₃ : 13 Delta hidrogeniones:11
Gastrina		29,5 pg/ml (VR 20 -110)

Figura 1.



Las mutaciones WNK4 aumentan la reabsorción de NaCl y reducen la excreción de K. Adaptado de Kahle K, y colaboradores. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(3):98-103.

Figura 2.



Incremento en la absorción de Cl y Na asociado a mutación WNK4 en PHA2. Adaptado de Kahle K, y colaboradores. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(3):98-103.

y WNK4, pero sólo los genes WNK1 y WNK4 se han implicado en la génesis de este síndrome de HTA familiar⁽⁶⁾. Ambos genes están implicados en la homeostasis de la sal y en el control de la presión arterial al permitir la adecuada expresión de las WNK 1 en el citoplasma de la células del túbulo contorneado distal (TCD) y en el túbulo colector (TC) y las WNK 4 en el citoplasma y en las uniones intercelulares de estos mismos segmentos de la nefrona⁽⁷⁾.

La mayoría de la reabsorción del sodio se da en el túbulo proximal donde se absorbe el 60% y en el asa gruesa ascendente de Henle donde se reabsorbe el 30%. El restante 10% se reabsorbe en el TCD (7%) y en el TC (3%), pero pese a su pequeña contribución, éstos son determinantes del equilibrio electrolítico y de la tensión arterial al estar regulados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁽⁸⁾ y de hecho son los únicos segmentos de la nefrona que expresan receptores para mineralocorticoides (MR).

En el TCD se encuentran los Co-transportadores NaCl (NCCT) y en el túbulo colector los canales de Na epiteliales (ENaC) y los canales ROMK que regulan el flujo de potasio y es en estos canales donde cumplen su acción las WNK.

La WNK4 en condiciones de normalidad está inhibiendo la expresión del NCCT en la membrana basolateral del TCD y los canales ROMK en el TC. Si se presentan mutaciones sin sentido en esta cinasa, la inhibición sobre la expresión de los NCCT se pierde, generando su sobreexpresión y secundariamente hipertensión; por el contrario, la mutación en el gen WNK4 aumenta la inhibición sobre los canales ROMK, expresándose con hipercaliemia (figura 1)⁽⁷⁾.

Las mutaciones en las WNK4 también explican la acidosis metabólica descrita en los pacientes con síndrome de Gordon ya que al expresarse en las uniones intercelulares del TC soportan el papel regulatorio en el reflujo paracelular del cloro.

Dentro de las uniones intercelulares las más conocidas son las claudinas, una familia de proteínas de unión fuerte transmembrana que establecen puntos de contacto entre células epiteliales adyacentes en los extremos apicales de sus membranas laterales, regulando el flujo paracelular de electrolitos, principalmente del cloro, al actuar como “poros” de carga selectiva⁽⁹⁾. Cuando las WNK4 están mutadas se incrementa la fosforilación de las claudinas⁽¹⁰⁾, aumentando la reabsorción de Cl⁻. Esta absorción disipa el gradiente electronegativo que normalmente se opone a la reabsorción de NaCl en el TC, traduciéndose también en una mayor expansión del volumen e hipertensión (**figura 2**)^(5,6).

Los mecanismos inhibitorios distintos de las WNK4 mutadas sobre los NCCT y los canales ROMK podrían explicar el aparente desacoplamiento fisiológico de la aldosterona observado en los pacientes con PHA2⁽⁷⁾. La HTA provocada por la pérdida de la inhibición sobre los NCCT en el TC inhibiría la secreción de aldosterona, pero la hipercaliemia producto de la inhibición aumentada sobre los canales ROMK aumentaría la secreción de aldosterona.

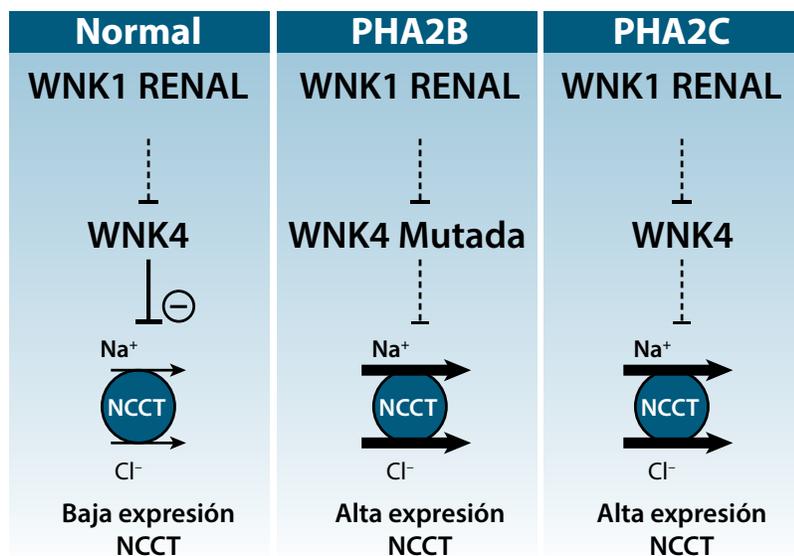
Hasta ahora sólo se ha señalado a la WNK4 como responsable del cuadro clínico clásico de los pacientes con síndrome de Gordon: HTA familiar, hipercaliemia, acidosis metabólica y desacople aparente de los efectos de la aldosterona. Pero también se han encontrado mutaciones en la WNK1 que lo provocan y la explicación la da la teoría propuesta por Yank et al¹¹, de la inte-

racción entre WNK1 y WNK4 por un dominio autoinhibitorio. En condiciones normales la WNK1 permitiría las acciones típicas de la WNK4 pero cuando está mutada inhibiría su acción (**figura 3**).

Se han descrito tres subtipos de pseudohipoaldosteronismo tipo 2; sin embargo, sólo los subtipos 2B y 2C han sido bien caracterizados. En el pseudohipoaldosteronismo tipo 2C (PHA2C) el defecto es causado por grandes deleciones dentro del primer intrón del gen WNK1 que están característicamente flanqueados por repeticiones Alu⁴ y en el pseudohipoaldosteronismo tipo 2B (PHA2B) por mutaciones sin sentido en el gen WNK4, corriente abajo del dominio cinasa, ya sea en un motivo altamente conservado de aminoácidos cargados (EPEEPEADQH) o un dominio de coli-coil.⁽⁴⁾

Pese a la etiología complicada de este síndrome el tratamiento es relativamente sencillo y, según la literatura, altamente efectivo. Dado que la hipertensión arterial es el producto de la sobreexpresión de los NCCT en la membrana apical de la nefrona distal, la administración de un diurético tiazídico como la HCTZ, inhibidor de los NCCT en el túbulo contorneado distal, permite a los pacientes que padecen el síndrome obtener un aceptable control de las cifras tensionales y secundaria-mente de los niveles de potasio en sangre^(1,12). Si bien las dosis usadas en otros reportes de casos de síndrome de Gordon tipo II han sido menores (6,25 mg cada 12 horas)⁽¹³⁾, en la paciente del presente caso se requirieron dosis altas, posiblemente debido a la larga evolución previa al inicio de la terapia.

Figura 3. Funcionamiento normal y en PHA2 de WNK4



Adaptado de G. Cope et al. / Pharmacology & Therapeutics 106 (2005) 221–231

Conclusión

El pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon es un síndrome familiar de HTA poco frecuente pero con signos clínicos distintivos asociados de acidosis metabólica e hipercaliemia, todos explicados por mutaciones en las WNK cinasas, las cuales hacen parte de una nueva vía de señalización implicada en el control de la TA y la homeostasis de los electrolitos al modular el equilibrio de la reabsorción de NaCl y la secreción de K en la nefrona distal por acciones tanto en el flujo iónico transcelular como paracelular.

Reconocer el síndrome en los pacientes con HTA de inicio temprano y de difícil manejo sin otras etiologías que lo expliquen permite el manejo oportuno con dosis crecientes de hidroclorotiazida, tratamiento sencillo y altamente efectivo en el control de la HTA y la hipercaliemia.

Referencias

1. Gordon, R. D., & Hodsman, G. P. The syndrome of hypertension and hyperkalaemia without renal failure: long term correction by thiazide diuretic. *Scott Med J.* 1986; 31: 43-44.
2. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension* 1986; 8: 93-102.
3. Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, Houot AM, Fournier A, Corvol P, Jeunemaitre X. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 302-310.
4. Cope G, Golbang A, O'Shaughnessy KM. WNK kinases and the control of blood pressure. *Pharmacol Ther.* 2005 May;106(2):221-31
5. Xu B, English JM, Wilsbacher JL, Stippec S, Goldsmith EJ, Cobb MH. WNK1, a novel mammalian serine/threonine protein kinase lacking the catalytic lysine in subdomain II. *J Biol Chem.* 2000; 275(22): 16795- 16801.
6. Gamba G. Role of WNK kinases in regulating tubular salt and potassium transport and in the development of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.*2005; 288: F245-F252
7. Kristopher T. Kahle, Frederick H. Wilson and Richard P. Lifton. Regulation of diverse ion transport pathways by WNK4 kinase: a novel molecular switch. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16(3):98-103.
8. González-Núñez D, Poch E. Aldosterone: basic physiopathology and new mechanisms of action in the distal nephron. *Nefrología.* 2006; 26(3):291- 303.
9. Tsukita S, Furuse M. Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr Opin Cell Biol.* 2002 Oct;14(5):531-6.
10. Yamauchi K, Rai T, Kobayashi K, Sohara E, Suzuki T, Itoh T, Suda S, Hayama A, Sasaki S, Uchida S. Disease-causing mutant WNK4 increases paracellular chloride permeability and phosphorylates claudins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(13):4690-4.
11. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1039- 1045.
12. Thorn CF1, Ellison DH, Turner ST, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Diuretics pathway, pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(8):449-53.
13. Kostakis ID, Tsoukalas NG, Aravantinos DC, Gkizis IG, Cholidou KG, Papadopoulos DP. Case Report: A Case Report of Gordon's Syndrome in a 20-Year-Old Male with Free Medical Family History. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54(1):64-8.