

A Case Report of Gordon Syndrome in a 35-Year-Old Female with Normal Pregnancy and Term Baby

Zahra Kashi¹,
Atieh Makhloog²,
Ozra Akha³,
Adele Bahar⁴

¹ Professor, Department of Endocrinology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Nephrology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Endocrinology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Endocrinology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 13, 2016 ; Accepted October 10, 2016)

Abstract

Gordon syndrome is a familial autosomal dominant syndrome with hyperkalemia, increased extracellular volume, hypertension, normal kidney function, and metabolic acidosis. It is also called type II Pseudohypoaldosteronism due to usually normal aldosterone and low renin levels. In this report a 35 years old woman is presented with 2-year history of hypertension, eclampsia, and fetal death. Laboratory tests showed hyperkalemia and metabolic acidosis. After evaluation, thiazide was administrated according to Gordon syndrome diagnosis. Interestingly, after reciving low dose of hydrochlorothiazide the patient had a successful full term pregnancy and a healthy baby. In patients with high blood pressure and hyperkalemia and Gordon syndrome can control blood pressure and hyperkalemia well with low dose thiazide and have healthy pregnancy without materno - fetal complication

Keywords: Pseudohypoaldosteronism, secondary hypertension, acidosis, Gordon syndrome

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(142): 264-269 (Persian).

گزارش یک مورد سندرم گوردون در یک زن ۳۵ ساله با حاملگی طبیعی و نوزاد ترم

زهرا کاشی^۱عطیه مخلوق^۲عذرا اخی^۳عادل بهار^۴

چکیده

سندرم گوردون یک سندرم فامیلی اتوزوم غالب با هیپرکالمی، افزایش حجم، هیپرتانسیون، عملکرد طبیعی کلیه و اسیدوز متابولیک است که با توجه به آلدوسترون معمولاً نرمال و رنین پایین، سودوهیپوآلدوسترونیسم تیپ II نیز نامیده می‌شود. در مطالعه حاضر یک خانم ۳۵ ساله باردار معرفی می‌گردد که با سابقه ۲ سال فشارخون بالا، اکلامپسی و مرگ جنین مراجعه کرد. افزایش پتاسیم و اسیدوز متابولیک در آزمایشات مشاهده شد. بیمار پس از بررسی‌های متعدد، با تشخیص سندرم گوردون تحت درمان با تیازید قرار گرفت. یافته جالب در بیمار، حاملگی موفق و ترم و تولد یک نوزاد دختر سالم پس از تشخیص و درمان با دوز کم تیازید بود.

در هر بیمار با فشار خون و پتاسیم بالا باید به فکر سندرم گوردون بود و در این موارد می‌توان فشار بالا و هیپرکالمی را با دوز کم تیازید کنترل کرد و حاملگی را بدون عارضه مادری و جنینی پیش برد.

واژه های کلیدی: هیپوآلدوسترونیسم کاذب، فشارخون ثانویه، اسیدوز متابولیک، سندرم گوردون

مقدمه

اتوزومال غالب است که مشخصه آن علاوه بر فشار بالا: هیپرکالمی، افزایش حجم، عملکرد طبیعی کلیه و اسیدوز متابولیک است که معمولاً علی‌رغم این که هیپرکالمی به علت افزایش اولیه سطح آلدوسترون است، اما در اثر کاهش جبرانی رنین، سطح خونی آلدوسترون نرمال می‌شود لذا به این سندرم سودوهیپوآلدوسترونیسم تیپ II نیز نامیده می‌شود (۵). سودوهیپوآلدوسترونیسم (PHA) به دو دسته: ۱- نوع یک: فرم کلاسیک و ۲- نوع دو: سندرم گوردون یا سندرم شانت کلر تقسیم می‌شود.

حدود ۲۶ درصد جمعیت دنیا از فشار خون بالای شریانی رنج می‌برند. این میزان در کشورهای در حال توسعه ۱۵-۱۰ درصد است. تنها ۱۰-۵ درصد علت فشار خون بالا از نوع ثانویه است (۳-۱). ۱۵-۱۳ درصد مرگ و میرها در سال ۲۰۰۱ به دلیل فشار خون بالا در دنیا اتفاق افتاد. فشار بالا خطر بیماری‌های قلبی-عروقی شامل بیماری عروق کرونر، نارسایی احتقانی قلب، سکته‌های مغزی هموراژیک و ایسکمیک، نارسایی کلیه و بیماری عروقی محیطی را دو برابر می‌کند (۴). سندرم گوردون یک اختلال نادر فشار خون بالای ارثی و

E-mail: doctor_bahar2000@yahoo.com

مؤلف مسئول: عادل بهار - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات دیابت

۱. استاد، گروه غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه نفرولوژی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۴/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۷/۱۹

Pauline و Paver اولین مورد از PHAII را در سال ۱۹۶۴ گزارش کردند (۶). ولی گوردون در ۱۹۷۰ اولین فردی بود که یک یافته کلینیکی جدید را تحت عنوان سندرم گوردون گزارش نمود (۷). اسامی دیگر این سندرم هیپرکالمی مقاوم به منیرالوکورتیکوئید و سندرم شنت کلر است. پس از توصیف PHAII، تاکنون ۷۰ مورد از سندرم‌های Salt wasting گزارش شده است (۸). چهار زیر گروه از سندرم گوردون گزارش شده است که انواع آن به لوکوس ژن موتاسیون یافته بستگی دارد. این چهار ساب تایپ شامل:

۱- ساب تایپ 1q31-42،

۲- ساب تایپ 17p11-q21،

۳- ساب تایپ 12p13 و

۴- فرم ناشناخته می باشند.

اساس مولکولی بیش تر مبتلایان به PHAII، فقدان موتاسیون فانکشنال WNK1 یا WNK4 است که کوترانسپورتر کلر از دیستال نفرون‌ها و دیگر بافت‌های اپی تلیالی را کنترل می کنند. از دیگر یافته‌های آزمایشگاهی این بیماران هیپرکالمی، اسیدوز متابولیک، سدیم نرمال، آلدوسترون و رنین نرمال تا پایین است. سطوح آلدوسترون پایین در بیماران سبب هیپرکالمی می شود. دفع نمک نداشته و احتمال هیپرکلسیوری وجود دارد. مکانیسم هیپرکالمی، ناشی از افزایش فعالیت کانال‌های NaCl و نیز کانال Na است که با کاهش فعالیت کانال‌های K و کاهش دفع پتاسیم همراه است. اختلال الکترولیتی و فشارخون بالا با محدودیت مصرف سدیم روزانه در حدود 20mmol/l و دوز پایین تیازید قابل کنترل خواهد بود. این بیماران در تمام طول عمر نیازمند درمان هستند. بیش تر بیماران تا زمان نوجوانی بدون علامت هستند و از آن زمان فشارخون ظاهر می شود (۹،۵). هدف از ارائه گزارش مورد حاضر، معرفی بیماری بوده است که با فشارخون بالا و هیپرکالمی قبل از حاملگی مراجعه نمود. اهمیت گزارش این بیمار به علت تشخیص و درمان صحیح فشارخون بالا قبل و حین حاملگی است. هم چنین

باید در نظر داشت که تشخیص‌های دیگر غیر از پره‌اکلامپسی و فشارخون مزمن حین بارداری، می تواند عامل افزایش فشارخون بیماران در بارداری باشد.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۳۵ ساله‌ای بود که جهت کنترل قبل از بارداری مراجعه کرده بود. سابقه سقط جنین به دلیل پره‌اکلامپسی، ۲ سال قبل از مراجعه، داشت. بیمار به علت پتاسیم و فشارخون بالا (۱۴۰/۹۰) میلی‌متر جیوه با دارو (به فوق تخصص غدد ارجاع شده بود. در شرح حال بیمار، هیچ یک از والدین، پدر بزرگ و یا مادر بزرگ چنین مشکلی را نداشتند. بیمار در هنگام مراجعه، تحت درمان با متیل دوبا بود و دارویی که منجر به افزایش سطح پتاسیم گردد، مصرف نمی کرد. در آزمایشات هنگام مراجعه، کراتینین نرمال داشت. بیمار جهت بررسی علت فشار خون بالا و هیپرکالمی، بستری گردید. پس از قطع متیل دوبا، آزمایشات انجام شد که نتایج در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۱: آزمایشات انجام شده بیمار در حین بستری

پارامتر	گزارش	مقدار نرمال
سدیم	۱۳۶	۱۳۵-۱۴۵ meq/l
پتاسیم	۶/۴	۳/۵-۵ meq/l
اسید اوریک	۳/۸	۲/۳-۶/۱ mg/dl
کلسیم	۹/۴	۸/۷-۱۰/۲ mg/dl
فسفر	۳/۳	۲/۵-۴/۳ mg/dl
آلبومین	۵	۴-۵ mg/dl
پلازما -رنین	<۰/۵	۴/۴-۴۶/۱ micIU/ml
آلدوسترون	۱۵۵	۴۰-۳۱۰ Pg/mL
ACTH	۱۸/۴	۷/۲-۶۳/۳ Pg/mL
کورتیزول ۸ صبح	۲۶۵	۱۷۱-۵۳۶ nmol/L
PH خون شریانی	۷/۳۰	۷/۳۵-۷/۴۵
Pco2	۱۸/۴	۴۰
HCO3	۱۷/۵	۲۴
Anion gap		۸-۱۲
H+	۴۹/۱	۲۰-۴۰ meq/d
وزن مخصوص ادرار	۱۰۲۰	۱۰۰۰-۱۰۳۰
PH ادرار	۵	۵-۹
FENa	۶۸	۷۵-۲۰۰ meq/24h
FEK	۲۱/۷	۲۵-۱۲۰ meq/24h
Protein urine	۱۳۳	۱-۱۵۰ mg/24h
Creatinine urine	۹۵	۶۰-۱۸۰ mg/24h
FECA	۱۳۵	۱۰۰-۳۰۰ mg/24h
Urine osmolality	۸۲۵	۲۰۰-۱۲۰۰ mosm/kg
TSH	۱/۹	۰/۲۷-۴/۷ mIU/l
T4	۶/۵	۴/۲-۱۴ micg/dl
اوره	۱۶	۱۵-۴۵ mg/dl
کراتینین	۰/۷	۰/۵-۰/۹ mg/dl
قند	۸۷	۷۰-۹۹ mg/dl
هموگلوبین	۱۲	۱۲۰-۱۵۸ g/dl

سونوگرافی شکم و لگن، طبیعی بود. با توجه به آزمایشات، آلدوسترون و کورتیزول، کراتینین، اوره و سدیم سرم نرمال و پتاسیم سرم افزایش یافته بود. هم‌چنین پتاسیم، سدیم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته کم‌تر از حد نرمال، اسمولالیتی ادرار طبیعی و فشار خون بالا جهت بیمار، تشخیص سندرم گوردون گذاشته شد. با توجه به این که انجام مشاوره ژنتیک، پر هزینه بود و در دسترس نیز نبوده و از سوی دیگر با توجه به این که آزمایشات بیمار جهت تشخیص سندرم گوردون، واضح بود، ارزیابی ژنتیک انجام نشد. برای کنترل فشار خون و پتاسیم بیمار قرص هیدروکلروتیازید ۲۵ میلی گرم روزانه شروع شد. دو هفته پس از شروع درمان، پتاسیم سرم بیمار ۳/۸ میلی‌اکی والان در لیتر گزارش شد و فشار خون بیمار به ۱۰۵/۶۰ میلی‌متر جیوه رسید. اجازه‌ی بارداری به بیمار داده شد. پس از شروع بارداری، قرص هیدروکلروتیازید با دوز ۱۲/۵ میلی گرم روزانه جهت بیمار ادامه یافت. فشار خون و پتاسیم بیمار طی حاملگی کنترل شده باقی ماند. میزان تغییرات فشارخون بیمار بین ۱۰۵/۶۰ تا ۱۲۰/۶۰ میلی‌متر جیوه و مقدار پتاسیم بین ۳/۶-۵/۳ میلی‌اکی والان در لیتر متغیر بود. نتیجه بارداری، نوزاد دختر سالم و ترم بود. پس از زایمان، مجدداً دوز دارو به ۲۵ میلی گرم روزانه جهت کنترل فشار خون و پتاسیم در محدوده نرمال، افزایش یافت. برادر بیمار، یک سال پس از تشخیص بیمار، با شکایت افزایش فشار خون و افزایش پتاسیم، به پزشک مراجعه کرده بود و با توجه به سابقه ذکر شده در خواهر بیمار جهت او نیز تیازید شروع شده بود که فشارخون و پتاسیم او نیز با این دارو به خوبی کنترل گردیده بود.

بحث

اولین گزارش از یک بیمار با فشارخون بالا و هیپرکالمی در سال ۱۹۶۰ بود (۱). گوردون دومین بیمار را در سال ۱۹۶۴ گزارش کرد (۸). اما پس از آن چندین خانواده استرالیایی و مواردی نیز در کشورهای دیگر با

این سندرم گزارش شدند (۱۰). فامیل گزارش شده از فرانسه فرم بسیار خفیف از بیماری را داشتند که با بررسی‌های انجام شده، مشخص گردید که آن‌ها همراهی ژنوتیپ و فنوتیپ مجزایی نسبت به بیماران دیگر داشتند (۱۱). در سندرم گوردون، کوترانسپورتر سدیم-کلر (NCC) سبب بازجذب سدیم و کلر) و فعالیت کانال‌های سدیمی اپی تلیالی (ENaCl) سبب بازجذب سدیم) افزایش یافته و بازجذب پاراسلولار کلر نیز افزایش می‌یابد، ولی فعالیت کانال‌های پتاسیمی کلیوی (ROMK) که سبب دفع پتاسیم می‌گردد، کاهش می‌یابد. لذا افزایش بازجذب نمک و کاهش دفع پتاسیم به ترتیب منجر به افزایش فشار خون و هیپرکالمی می‌شود (۱۶-۱۲). در این بیماران سطح رنین پایین است، چون فشار خون بالا، ترشح رنین را مهار می‌کند. سطح ادراری و سرمی آلدوسترون به دلیل سطح پایین رنین، پایین است، هر چند که هیپرکالمی تمایل دارد سطح آلدوسترون را افزایش دهد.

درمان با دوز پایین تیازید، تمامی تظاهرات سندرم گوردون را برطرف می‌کند، زیرا NCC را مهار، بازجذب نمک را مهار و سدیم بیش‌تری را با پتاسیم جا به جا می‌کند که از طریق کانال‌های پتاسیمی maxi انجام می‌شود (۱۷). با توجه به توضیح فوق، طی حاملگی، دوز داروی تیازید کاهش یافته و در مرحله پس از زایمان، با افزایش مختصر دوز دارو، فشار خون و پتاسیم بیمار کنترل شد. مشابه بیمار گزارش شده توسط Kostakis ID و همکاران، به دنبال قطع کوتاه مدت داروی low dose مصرفی تیازید، دچار افزایش مختصر فشارخون و تغییرات مختصر پتاسیم شد (۱۷).

حاملگی اول بیمار به دلیل پره اکلامپسی ناموفق بود و حاملگی دوم که پس از تشخیص و درمان صحیح شروع شد، بدون مشکل و با فشار خون کنترل شده تا انتها ادامه یافت و حاصل آن نوزاد دختر ترم و سالم بود. در بررسی انجام شده در سال ۱۹۸۷، اولین مورد حاملگی همراه با سندرم گوردون کنترل شده با مصرف

متوجه این مشکل در برادر او که بعلت فشار خون بالا مراجعه کرده بود شدیم لذا لازم است پس از تشخیص سندرم حداقل اقوام درجه یک تحت ارزیابی قرار گیرند. گرچه با توجه به مورد IOANNTS، احتمال فرم‌های ناکامل یا بیان متغیر ژن مسئول بیماری را در افراد بدون سابقه فامیلی نمی‌توان رد کرد (۱۷). براساس مطالعه حاضر، توصیه کلی بر این است که در هر بیمار با فشارخون بالا و هیپرکالمی، بدون ارزیابی تشخیصی، درمان دارویی شروع نشده و احتمال فشارخون ثانویه به ویژه سندرم گوردون مد نظر باشد. در بیماران با سندرم گوردون، می‌توان فشارخون را با دوز کم تیازید کنترل کرد و در خانم‌ها، بارداری را بدون عارضه مادری و جنینی با دوز کم تیازید با موفقیت پیش برد.

دیورتیک گزارش گردید (۲). در جستجوی انجام شده در منابع، مورد دیگر سندرم گوردون و بارداری موفق مشاهده نشد. به عبارتی شاید دومین مورد گزارش بارداری موفق در سندرم گوردون، بیمار گزارش شده حاضر باشد. با توجه به این که انتقال سندرم گوردون، اتوزومال غالب است، انتظار می‌رود منسویین مسن‌تر بیمار که موتاسیون‌های مربوط به بیماری را داشتند، تظاهراتی از قبیل فشار خون یا هیپرکالمی را نشان می‌دادند و احتمالاً با تشخیص فشار خون اولیه پی‌گیری می‌شدند. در عین حال مشابه با بیمار حاضر، بیمار گزارش شده توسط IOANNTS و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز هیچ زمینه‌ای از اقوام مبتلا به سندرم گوردون در خانواده نداشت (۱۷). اما در بیمار ما پس از تشخیص،

References

- Huang Cl, Yang SS, Lin SH. Mechanism of regulation of renal ion transport by WNK kinases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(5): 519-525.
- Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician* 2010; 82(12): 1471-1478.
- Seeman T. Arterial hypertension in children and adolescents. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(8): 625-632; discussion 632-634.
- Kotchen TA. Hypertensive Vascular Disease. kasper D, Fauci F, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, (eds). *Harrissons principles of internal medicine*. 19th ed. New York : McGraw-Hill; 2015. p. 2256.
- O'Shaughnessy KM. Gordon Syndrome: a continuing story. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(11): 1903-1908.
- Healy JK. Pseudohypoaldosteronism type II: history, arguments, answers, and still some questions. *Hypertension* 2014; 63(4): 648-654.
- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet*. 1996;12(3):248-253.
- Paver WK, Pauline GJ. Hypertension and hyperpotassaemia without renal disease in a young male. *Med J Aust* 1964; 22: 305-306.
- 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(4): 287-294.
- Toka HR, Koshy JM, Hariri A. The molecular basis of blood pressure variation. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3): 387-399.
- Mayan H, Vered I, Mouallem M, Tzadok-Witkon M, Pauzner R, Farfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria,

- normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3248-3254.
12. San-Cristobal P, de los Heros P, Ponce-Coria J, Moreno E, Gamba G. WNK Kinases, Renal Ion Transport and Hypertension. *Am J Nephrol* 2008; 28(5): 860-870.
13. Kahle KT, Wilson FH, Lalioti M, Toka H, Qin H, Lifton RP. WNK kinases: molecular regulators of integrated epithelial ion transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(5): 557-562.
14. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol (JASN)* 2002; 13(9): 2399-2414.
15. Huang C-L, Cha S-K, Wang H-R, Xie J, Cobb MH. WNKs: protein kinases with a unique kinase domain. *Exp Mol Med* 2007; 39(5): 565-573.
16. Kostakis Io, Tsoukalas NG, Aravantions DS, Gkizis GC, Dimitris P. A case report of Gordon Syndrome in a 20-year-old male with free medical family history. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54(1): 64-68.
17. Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. A case report of Gordon's syndrome in Kearney PM, Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-223.