

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Περίπτωση Συνδρόμου Gordon σε Εικοσάχρονο Άνδρα με Ελεύθερο Ιατρικό Οικογενειακό Ιστορικό

ΙΩΑΝΝΗΣ Δ. ΚΩΣΤΑΚΗΣ^{1,2}, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ², ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Χ. ΑΡΑΒΑΝΤΙΝΟΣ²,
 ΗΛΙΑΣ Γ. ΓΚΙΖΗΣ², ΚΥΡΙΑΚΗ Γ. ΧΟΛΙΔΟΥ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΠΑΠΑΛΟΠΟΥΛΟΣ¹

¹Κέντρο Αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αιϊκό», Αθήνα, ²401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Ψευδο-
 υποαλδοστερονισμός,
 δευτερογενής
 υπέρταση, WNK1,
 WNK4.**

Το σύνδρομο Gordon αποτελεί μία σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα νόσο, η οποία εκδηλώνεται κατά την παιδική ηλικία. Χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπερκαλιαμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, χαμηλά επίπεδα ρενίνης και συνήθως φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης και ανταποκρίνεται στη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ένας εικοσάχρονος νεαρός με διαγνωσμένο σύνδρομο Gordon παραπέμφθηκε σε νεφρολογική κλινική για εξέταση. Ο ασθενής, ο οποίος τελούσε υπό θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, είχε διαγνωστεί με σύνδρομο Gordon στην ηλικία των έντεκα ετών, όταν παρουσίασε υπέρταση και επεισόδια υπερκαλιαμικής υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης. Παρ' όλα αυτά, ουδείς εκ των συγγενών του είχε διαγνωστεί με το συγκεκριμένο σύνδρομο. Για το λόγο αυτό υποθέτουμε ότι ο ασθενής μας θα μπορούσε να συνιστά μια περίπτωση νέας μετάλλαξης.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 22 Μαΐου 2011·
 Ημερ. αποδοχής:
 23 Ιουλίου 2011

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Ιωάννης Δ. Κωστάκης

Οδός Αχρίδος 27,
 111 44 Κάτω Πατήσια,
 Αθήνα
 e-mail: [i.d.kostakis@
 gmail.com](mailto:i.d.kostakis@gmail.com)

Υπολογίζεται ότι κατά προσέγγιση το 26% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από αρτηριακή υπέρταση.¹ Η μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών έχει πρωτοπαθή υπέρταση, ενώ μόλις το 5-10% των περιπτώσεων έχουν μια δευτεροπαθή αιτία.² Αντιθέτως, η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης κατά την παιδική ηλικία είναι μόνο 1%³ και η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δευτεροπαθείς μορφές.^{2,3} Οι νεφρικές παρεγχυματικές και οι νεφρικές αγγειακές νόσοι είναι οι πλέον συνηθείς αιτίες τόσο στα παιδιά,^{2,3} όσο και στους ενήλικους.⁴ Μια σπάνια αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι το σύνδρομο Gordon. Το σύνδρομο Gordon (ή ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 ή οικογενής υπερκαλιαμική υπέρταση) αποτελεί μια σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα νόσο.⁵⁻¹¹ Οι εκδηλώσεις της, οι οποίες ξεκινούν κατά την παιδική ηλικία,¹² περιλαμβάνουν υπέρταση (η οποία

ίσως ξεκινά 10 έως 20 χρόνια αργότερα,^{8,10} χαμηλή νεφρική κάθαρση καλίου και υπερκαλιαμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος, ποικίλα, αλλά συνήθως φυσιολογικά, επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος^{6-9,12,13} και ορισμένες φορές υπερκαλιουρία.^{5,6,8,10} Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η λειτουργία των επινεφριδίων είναι φυσιολογικά.^{8,10-14} Η νόσος είναι ευαίσθητη στη θεραπεία με χαμηλές δόσεις θειαζιδικών διουρητικών και διατροφικό περιορισμό άλατος.^{5,9,11,13,15} Στο παρόν άρθρο παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός εικοσάχρονου νεαρού με σύνδρομο Gordon διαγνωσμένο στην ηλικία των έντεκα ετών, αλλά χωρίς κανένα οικογενειακό ιστορικό της ασθένειας αυτής.

Παρουσίαση της περίπτωσης

Ένας εικοσάχρονος άνδρας με διαγνω-

σμένο σύνδρομο Gordon κατατάχθηκε στο στρατό ως νεοσύλλεκτος. Ουδείς εκ των πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενών του ή εκ των άλλων συγγενικών του προσώπων δεν είχε διαγνωστεί με το σύνδρομο αυτό. Στην ηλικία των έντεκα ετών παρουσίασε επεισόδια ζάλης και μυϊκής αδυναμίας σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία (K^+ : 6,4 mEq/L), αλλά χωρίς οποιαδήποτε άλλα ευρήματα από τις κλινικές και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις. Μετά τα επεισόδια αυτά παραπέμφθηκε σε μια εξειδικευμένη παιδιατρική κλινική. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε αναπτυξιακή καθυστέρηση (σωματικό βάρος: 27 kg (5^ο εκατοστημόριο), ύψος: 130 cm (3^ο εκατοστημόριο), περιμέτρο κεφαλής: 51,5 cm (50^ο εκατοστημόριο)), αρτηριακή πίεση: 131/65 mm Hg, καρδιακό ρυθμό: 96/min και ένα ήπιο τελοσυστολικό φύσημα. Για τους λόγους αυτούς υποβλήθηκε σε πιο εκτεταμένες ιατρικές εξετάσεις, τα ευρήματα των οποίων απαριθμούνται στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. Τα λοιπά εργαστηριακά αποτελέσματα, τα ευρήματα του ακτινολογικού ελέγχου (ακτινογραφία και υπερηχοτομογραφία νεφρών, ουρητήρων και ουροδόχου κύστεως, ενδοφλέβια πυελογραφία), το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η ηχωκαρδιογραφία ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Επιπλέον, κατά την εικοσιτετράωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η συστολική

πίεση του ασθενούς ξεπερνούσε το 95^ο εκατοστημόριο για την ηλικία του, το οποίο αποτελεί το όριο της υπέρτασης στην παιδική ηλικία.^{3,16,17}

Ο ασθενής διαγνώστηκε ότι πάσχει από ψευδο-υποαλδοστερονισμό τύπου 2 (ή σύνδρομο Gordon) λόγω υπέρτασης, υπερκαλιαιμίας, υπερχλωραιμίας, μεταβολικής οξέωσης, χαμηλής απέκκρισης καλίου στα ούρα, φυσιολογικών επιπέδων αλδοστερόνης στο πλάσμα, φυσιολογικής κάθαρσης κρεατινίνης (φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας) και σχετικά χαμηλού ρυθμού ανάπτυξης. Έτσι, η ασθένεια αντιμετωπίστηκε με θειαζιδικό διουρητικό (0,4 mg/kg/24h υδροχλωροθειαζίδης καθημερινώς). Αυτό οδήγησε στην ομαλοποίηση όλων των εργαστηριακών του αποτελεσμάτων. Ο ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου ένα μήνα αργότερα με διορθωμένες τιμές ηλεκτρολυτών, αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας (Na^+ : 140 mEq/L, K^+ : 4,4 mEq/L, Cl^- : 103 mEq/L, pH: 7,383, HCO_3^- : 24,9 mEq/L, περίσσεια βάσεως: 0.2) και οδηγίες για καθημερινή λήψη 10 mg υδροχλωροθειαζίδης από του στόματος, διατροφικό περιορισμό άλατος και τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Εννέα χρόνια αργότερα, όταν κατατάχθηκε στο στρατό, παραπέμφθηκε σε νεφρολογική κλινική, όπου παρέμεινε πέντε ημέρες για εξέταση. Η κλινική

Πίνακας 1. Εργαστηριακά ευρήματα κατά την πρώτη νοσηλεία.

Τύπος δείγματος	Παράμετρος	Τιμές	Φυσιολογικές τιμές
Ορός	Na^+	141	135-150 mEq/L
	K^+	6,3	3,5-5 mEq/L
	Cl^-	115	98-108 mEq/L
	Ca^{2+} (ολικό)	10,1	8,4-11 mg/dl
	P	4,9	4-6 mg/dl
	Ουρία	31	10-50 mg/dl
Πλάσμα	Κρεατινίνη	0,69	0,4-0,9 mg/dl
	Ρενίνη (ύπτια θέση)	32	5-47 μ U/ml
	Αλδοστερόνη (όρθια θέση)	11	3-28 ng/dl
Αέρια αίματος	pH	7,29	7,35-7,45
	$PaCO_2$	34	35-45 mmHg
	HCO_3^-	17,7	22-26 mEq/L
	Χάσμα ανιόντων	10	10-14 mEq/L
Ούρα	Περίσσεια βάσεως	-7,7	-2-2 mEq/L
	Ειδικό βάρος	1026	1001-1030
	pH	4,81	4,6-8
	Χάσμα ανιόντων	54,5	
	FE_{Na}	0,5%	<1%
	FEK	1,6%	6-19%
	Πρωτεΐνες	7,3	0-20mg/kg/24h
	Κρεατινίνη	22	15-25 mg/kg/24h
Εκκαθάριση κρεατινίνης	103,6	70-140 ml/min/1,73m ²	

Na^+ : νάτριο, K^+ : κάλιο, Cl^- : χλώριο, Ca^{2+} : ασβέστιο, P: φώσφορος, $PaCO_2$: αρτηριακή μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, HCO_3^- : διττανθρακικά, FE_{Na} : κλασματική απέκκριση νατρίου, FEK: κλασματική απέκκριση καλίου.

εξέταση δεν αποκάλυψε παθολογικά χαρακτηριστικά. Το σωματικό του βάρος ήταν 70 kg και το ύψος του 175 cm, καταδεικνύοντας ότι ο ρυθμός ανάπτυξης του είχε αυξηθεί μετά την έναρξη της θεραπείας. Για την εκτίμηση της κατάστασης του η χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης διακόπηκε την πρώτη ημέρα και ο ασθενής υποβλήθηκε σε εργαστηριακές εξετάσεις, τα ευρήματα των οποίων παρατίθενται στον Πίνακα 2 που ακολουθεί. Επιπροσθέτως, τα ευρήματα της υπερηχοτομογραφίας των νεφρών, των ουρητήρων, της ουροδόχου κύστεως και του προστάτη ήταν φυσιολογικά. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και οι λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις είχαν αποτελέσματα εντός των φυσιολογικών τιμών. Τέλος, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ήταν 130/70 mm Hg, 130/80 mm Hg, 115/75 mm Hg, 145/60 mm Hg, 145/75 mm Hg για κάθε ημέρα αντιστοίχως.

Κατά το τέλος της πέμπτης ημέρας, η θεραπεία ξεκίνησε εκ νέου με την από του στόματος άπαξ χορήγηση 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης, καθώς η τιμή του K^+ είχε φτάσει τα μέγιστα φυσιολογικά επίπεδα (5 mEq/L) και οι τιμές της FE_K (FE : κλασματική έκκριση) ήταν πολύ χαμηλές (0,5%). Ο ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου κατά την έκτη ημέρα με οδηγίες για συνέχιση της από του στόματος χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης, όπως ακριβώς συνήθιζε να λαμβά-

νει (6,25 mg/12h), και για τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Συζήτηση

Υπάρχουν τέσσερις υπότυποι του συνδρόμου Gordon, αναλόγως της θέσης της μετάλλαξης: α) 1q31-42, β) 17p11-q21, γ) 12p13, δ) άγνωστη θέση.^{5,9,10} Ο δεύτερος και ο τρίτος υπότυπος οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια των χωρίς λυσίνη [K] (WNK) κινασών 4 (παραιοημματικές μεταλλάξεις) και 1 (απαλοιφές στο πρώτο εσώνιο) αντιστοίχως,^{5,9-11,13,18} οι οποίες έχουν ευρεία κατανομή.^{5,7,8,10,11,19} Στους νεφρούς εντοπίζονται πρωτίτως στον άπω νεφρώνα,^{5,6,10,11,18} επηρεάζοντας τη δραστηριότητα πολλών διαύλων ιόντων μέσω της ρύθμισης της έκφρασής τους στην κυτταρική μεμβράνη.^{5-11,19,20} Η WNK4 μειώνει τη δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na^+-Cl^- (NCC) (επαναρρόφηση Na^+ και Cl^-), του διαύλου καλίου του εξωτερικού τμήματος του νεφρικού μυελού (ROMK) (απέκκριση K^+) και των επιθηλιακών διαύλων νατρίου (ENaC) (επαναρρόφηση Na^+), ενώ αυξάνει την παρακυττάρια επαναρρόφηση Cl^- μέσω των στενών συνάψεων.^{5-11,19,20} Από την άλλη πλευρά, η WNK1 αυξάνει τη δραστηριότητα του NCC, μέσω της αναστολής της δράσης της WNK4, και τη δραστηριότητα του ENaC

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα κατά τη δεύτερη νοσηλεία.

Τύπος δείγματος	Παράμετρος	1η ημέρα	2η ημέρα	3η ημέρα	4η ημέρα	5η ημέρα	Φυσιολογικές τιμές
Ορός	Na^+	137	138	137	142,1	142	135-150 mEq/L
	K^+	4,6	4,8	4,5	4,54	5	3,5-5 mEq/L
	Ca^{2+} (ολικό)	9,7			9,21	9,4	8,1-10,5 mg/dl
	P	2,7					2,5-4,8 mg/dl
	Ουρία	29		34,6	36,2	43	10-50 mg/dl
Αέρια	Κρεατινίνη	1,4		1,1	0,99	0,9	0,7-1,5 mg/dl
	pH	7,411	7,448			7,39	7,35-7,45
Αίματος	PaO_2	104	106,3			90,3	80-100 mm Hg
	SO_2		99,2%			97,2%	95-100%
	$PaCO_2$	38,5	43,1			42,8	35-45 mmHg
	HCO_3^-	24	30,1			25,1	22-26 mEq/L
	Χάσμα ανιόντων	9,8				5,7	10-14 mEq/L
Ούρα	Περίσσεια βάσεως	0				0,4	-2-2 mEq/L
	Ειδικό βάρος	1024					1001-1030
Ούρα 24ώρου	pH	5					4,6-8
	Όγκος ούρων		700			1400	400-3000 ml/24h
(της προηγούμενης ημέρας)	Na^+		34,8				40-220 mmol/24h
	K^+		36,9			52,9	25-125 mmol/24h
	FEK		1,26%			0,5%	6-19%
	Ca^{2+}		48				100-300 mg/24h
	Κρεατινίνη		888			1904	800-1800 mg/24h
	Πρωτεΐνες					52,8	0-150 mg/24h

Na^+ : νάτριο, K^+ : κάλιο, Cl^- : χλώριο, Ca^{2+} : ασβέστιο, P: φώσφορος, $PaCO_2$: αρτηριακή μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, HCO_3^- : διττανθρακικά, FE_{Na} : κλασματική απέκκριση νατρίου, FE_K : κλασματική απέκκριση καλίου.

και ενισχύει την παρακυτάρια επαναρρόφιση Cl^- μέσω των στενών συνάψεων, ενώ μειώνει τη δραστηριότητα του ROMK.^{5,7-11,19,20}

Στο σύνδρομο Gordon, η δραστηριότητα των NCC και ENaC ενισχύεται, η παρακυτάρια επαναρρόφιση Cl^- αυξάνεται περαιτέρω και η δραστηριότητα του ROMK μειώνεται ακόμη περισσότερο,^{5-11,13,19,20} μεταβολές που οδηγούν σε αυξημένη επαναρρόφιση άλατος και μειωμένη απέκκριση καλίου και κατά συνέπεια σε υπέρταση και υπερκαλιαιμία αντιστοίχως.^{5-8,10,11,14,19,20} Επιπροσθέτως, η μειωμένη απέκκριση K^+ οφείλεται επίσης στην αυξημένη επαναρρόφιση Na^+ μέσω του NCC, που αφήνει λιγότερο Na^+ για ανταλλαγή με K^+ σε επόμενα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου διαμέσου των συζευγμένων λειτουργιών των ENaC και ROMK, κάνοντας τον αυλό λιγότερο αρνητικό και οδηγώντας λιγότερο K^+ σε αυτό μέσω των ήδη λιγότερων ROMK.^{5-9,11,15,19-21} Ο αυλός επίσης είναι λιγότερο αρνητικός λόγω της μειωμένης επαναρρόφισης Cl^- .^{8,10} Επιπλέον, ο λιγότερο αρνητικός αυλός οδηγεί λιγότερα H^+ σε αυτόν, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μειωμένη απέκκριση H^+ , το οποίο σε συνδυασμό με την υπερκαλιαιμία προκαλεί μεταβολική οξέωση.^{8,10,11} Τέλος, οι τιμές της ρενίνης στο πλάσμα είναι χαμηλές, διότι η υπέρταση αναστέλλει την έκκριση ρενίνης^{7,8,11,14} και οι τιμές αλδοστερόνης του πλάσματος και των ούρων είναι συνήθως φυσιολογικές, επειδή τα χαμηλά επίπεδα ρενίνης τείνουν να οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης, ενώ η υπερκαλιαιμία τείνει να τα αυξάνει.^{5,6,8,10,11,20} Η θεραπεία με χαμηλές δόσεις θειαζιδικών διουρητικών διορθώνει όλες τις εκδηλώσεις του συνδρόμου Gordon, αφού οι θειαζίδες αναστέλλουν τη λειτουργία του NCC, μειώνοντας την επαναρρόφιση άλατος και αφήνοντας περισσότερο Na^+ να ανταλλάσσεται με K^+ ,^{5,9,11,13,15} που πιθανόν απεκκρίνεται μέσω των ροοεξαρτώμενων διαύλων K^+ .^{6,8,20,21}

Στην περίπτωσή μας, ο ασθενής εκδήλωσε στην ηλικία των 11 ετών υπέρταση, υπερκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, χαμηλή απέκκριση K^+ στα ούρα, φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος, φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης (φυσιολογική νεφρική λειτουργία) και σχετικά χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης, που οδήγησαν στη διάγνωση του συνδρόμου Gordon. Κατόπιν, υποβλήθηκε σε αποτελεσματική θεραπεία με χρόνια λήψη χαμηλών δόσεων υδροχλωροθειαζιδής (6,25 mg/12h) και διατροφικό περιορισμό του άλατος. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του μετά την κατάταξή του στο στρατό, η διακοπή της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα χαμη-

λή νεφρική κάθαρση K^+ και υπερκαλιαιμία, καθώς το K^+ σταδιακά αυξήθηκε από 4,6 mEq/L την πρώτη ημέρα σε 5 mEq/L την πέμπτη ημέρα and η FE_{K} μειώθηκε από 1,26% την πρώτη ημέρα σε 0,5% την πέμπτη, και πιθανόν οδήγησε και σε μια ελαφρά αύξηση της αρτηριακής πίεσης από 130/70 mmHg την πρώτη ημέρα σε 145/75 mmHg την πέμπτη ημέρα. Τα ευρήματα αυτά ανταποκρίνονται στην ήδη γνωστή μεγάλη ευαισθησία του συνδρόμου Gordon στα θειαζιδικά διουρητικά και καταδεικνύουν ότι οι εκδηλώσεις του υποτροπιάζουν όταν η θεραπεία διακόπτεται. Μολαταύτα, η έλλειψη θειαζιδικού διουρητικού δεν επέφερε τη μεταβολική οξέωση, καθώς η θεραπεία δεν διακόπηκε για αρκετά μεγάλο διάστημα, ώστε να διαταραχθεί η οξεοβασική ισορροπία, και η χορήγηση υδροχλωροθειαζιδής ξεκίνησε εκ νέου πριν τα επίπεδα του K^+ στον ορό υπερβούν την ανώτατη φυσιολογική τιμή. Ένα ενδιαφέρον εύρημα σε αυτήν την περίπτωση είναι ότι ουδείς εκ των πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενών του ή εκ των άλλων συγγενικού του προσώπων είχε διαγνωστεί με το συγκεκριμένο σύνδρομο, αν και αυτό κληρονομείται κατά το αυτοσωματικό επικρατές πρότυπο.⁵⁻¹¹ Εάν κάποιος εκ των μεγαλύτερων ηλικιακά συγγενών του είχε οποιαδήποτε από τις μεταλλάξεις που προκαλούν τη νόσο, εκείνος ή εκείνη θα έπρεπε ήδη να είχε εκδηλώσει συμπτώματα και/ή κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου Gordon, αφού οι εκδηλώσεις του αρχίζουν κατά την παιδική ηλικία και όλοι οι ενήλικοι έχουν υπέρταση και υπερκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, εάν δεν τύχουν θεραπευτικής αγωγής.¹⁰ Για τους λόγους αυτούς, δεν είναι ανακόλουθο να υποθέσουμε ότι ο ασθενής μας θα μπορούσε να συνιστά μια περίπτωση νέας μετάλλαξης. Παρ' όλα αυτά, η πιθανότητα ατελούς διεισδυτικότητας ή ποικίλης εκφραστικότητας δεν μπορεί να αποκλειστεί, επειδή ούτε γονοτυπική, ούτε φαινοτυπική ανάλυση έχουν πραγματοποιηθεί σε κανέναν από τους συγγενείς του.

Βιβλιογραφία

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-223.
2. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010; 82: 1471-1478.
3. Seeman T. Arterial hypertension in children and adolescents. *Cas Lek Cesk*. 2006; 145: 625-632.
4. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hyper-

- tension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2007; 16: 135-232.
5. 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: 860-870.
 6. Kahle KT, Rinehart J, Giebisch G, Gamba G, Hebert SC, Lifton RP. A novel protein kinase signaling pathway essential for blood pressure regulation in humans. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 91-95.
 7. Huang CL, Kuo E, Toto RD. WNK kinases and essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17: 133-137.
 8. Xie J, Craig L, Cobb MH, Huang CL. Role of with-no-lysine [K] kinases in the pathogenesis of Gordon's syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1231-1236.
 9. Cope G, Golbang A, O'Shaughnessy KM. WNK kinases and the control of blood pressure. *Pharmacol Ther.* 2005; 106: 221-231.
 10. 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.
 11. 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: 557-562.
 12. Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudo-hypoaldosteronism. *Horm Res.* 2009; 72: 1-9.
 13. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudo-hypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2399-2414.
 14. Landau D. Potassium-related inherited tubulopathies. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63: 1962-1968.
 15. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 2009; 29: 399-411.
 16. von Vigier RO, Bianchetti MG. Arterial hypertension in childhood and adolescence. *Ther Umsch.* 1999; 56: 12-18.
 17. Ardissino G, Edefonti A, Bianchetti MG, et al. Diagnostic and therapeutic criteria of arterial hypertension in childhood. *G Ital Nefrol.* 2006; 23: 149-162.
 18. Luft FC. Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. *Clin Med Res.* 2003; 1: 291-300.
 19. Huang CL, Cha SK, Wang HR, Xie J, Cobb MH. WNKs: protein kinases with a unique kinase domain. *Exp Mol Med.* 2007; 39: 565-573.
 20. Huang CL, Yang SS, Lin SH. Mechanism of regulation of renal ion transport by WNK kinases. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17: 519-525.
 21. Rodan AR, Huang CL. Distal potassium handling based on flow modulation of maxi-K channel activity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009; 18: 350-355.