

Bases moleculares del pseudohipoaldosteronismo

J. Rodríguez Soriano

Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco.
 Jefe del Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces.
 Bilbao.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I

Se trata de una condición hereditaria, descrita en 1958 por Cheek y Perry¹, y caracterizada por pérdida salina, hipovolemia, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica, en presencia de niveles marcadamente elevados en plasma de actividad de renina y de aldosterona. Deben diferenciarse dos entidades clínica y genéticamente diferentes: en una la resistencia periférica a los mineralocorticoides está aparentemente presente en diversos órganos (forma múltiple), mientras que en la otra se limita exclusivamente al riñón (forma renal) (tabla 1).

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple)

Se trata de una entidad poco frecuente, con herencia autosómica recesiva, en la que existe una aparente resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivales². Los padres de los enfermos son normales y no presentan elevación de la aldosterona plasmática. Esta forma clínica causa una pérdida salina de extrema gravedad y tiene peor pronóstico que la forma renal. Los episodios de pérdida salina pueden ya ocurrir inmediatamente tras el nacimiento y ser seguidos de muerte por colapso periférico. De manera característica la concentración de Cl y Na en el sudor está elevada lo que, unido a la frecuente aparición de infecciones respiratorias, puede inducir a confundir esta síndrome con la fibrosis quística del páncreas^{3,4}

Estudios recientes de biología molecular han demostrado que este proceso está causado por mutaciones "con pérdida de función" de uno de los genes codificantes de las subunidades proteicas que forman el canal epitelial de sodio (ENaC). El ENaC está formado por tres proteínas (α , β y γ) que presentan dos terminales citoplásmicas, dos dominios transmembranosos y una larga asa extracelular⁵. La subunidad α parece ser fundamental para el correcto funcionamiento del complejo. Las tres subunidades son estructuralmente homogéneas y poseen un 35% de aminoácidos idénticos. Una posible topología de membrana es la de un complejo formado por 2 subunidades α , una subunidad β y una subunidad γ (figura 1). El ENaC está presente en membranas epiteliales de riñón, pulmón, colon, glándulas exocrinas, piel y folículo piloso. Los genes que

codifican las subunidades β (SNCC1B) y γ (SNCC1G) están localizados en 16p12. El gen codificante de la subunidad α (SNCC1A) está localizado en 12p13⁷. En la forma múltiple, autosómica recesiva, se han encontrado mutaciones homocigotas de las tres subunidades del ENaC, incluyendo mutaciones "missense", "nonsense" y con cambio del marco de lectura⁸⁻¹¹. Los puntos críticos parecen estar situados en las zonas codificantes de segmentos extracelulares de la proteína ricos en cisteína¹². Es interesante señalar que el síndrome de Liddle está causado por mutaciones con "ganancia de función" de los canales β y γ del ENaC¹³.

La clínica depende de un transporte alterado de Na⁺ en numerosos órganos (riñón, pulmón, colon y glándulas exocrinas) con subsecuente pérdida salina por orina y heces y elevación de electrolitos en sudor y saliva. En conse-

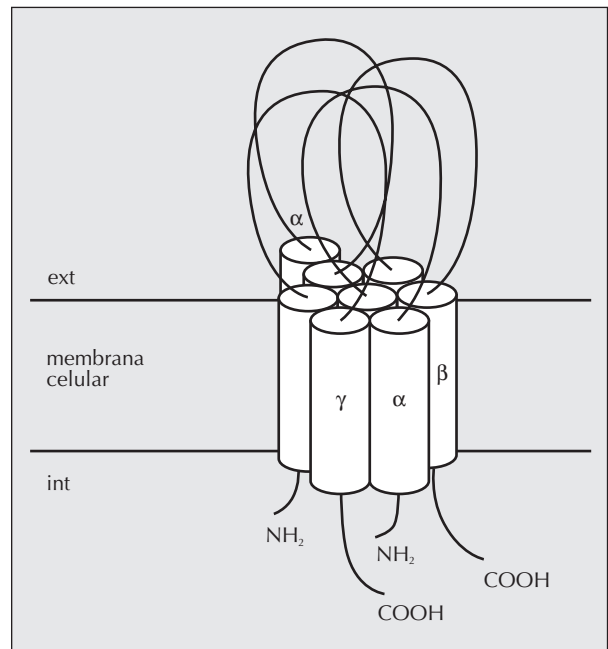


Figura 1. Topología de membrana del canal epitelial de sodio (ENaC). El modelo propuesto consiste en una estructura heterotetramérica formada por dos subunidades α , una subunidad β y una subunidad γ . Cada subunidad posee dos dominios transmembranosos, una amplia asa extracelular y dos terminales intracelulares.

TABLA 1. Características de las dos formas de pseudohipoaldosteronismo tipo I

	Múltiple	Renal
Órganos afectados	Riñón, colon, glándulas sudoríparas y salivares	Riñón
Herencia	AR	AD
Defecto genético	MR tipo I	α ENaC, β ENaC γ ENaC
Pérdida salina	Severa	Variable
ARP y aldosterona	Muy elevadas	Muy elevadas
Electrolitos en sudor y saliva	Elevados	Normales
Necesidad de suplemento de ClNa	¿Toda la vida?	1-3 años
"Catch-up" de crecimiento tras ClNa	Raro	Frecuente
Mejoría clínica y bioquímica con la edad	¿Ausente?	Frecuente

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; MR tipo I: receptor mineralocorticoides tipo I; α, β, γ ENaC: cadenas α, β, γ del canal epitelial de sodio; ARP: actividad de renina plasmática.

cuencia, la elevación plasmática de los niveles de renina y aldosterona no son el resultado de una resistencia periférica propiamente dicha a la acción de los mineralocorticoides sino que derivan de la contracción sostenida del volumen del EEC. Los hallazgos reportados de una actividad reducida del enzima Na,K-ATPasa en membranas de hematíes son, sin duda, de carácter secundario.

La comprensión de la patogenia ha avanzado considerablemente mediante el desarrollo de ratones transgénicos en los que se ha abolido ("knock-out") la expresión de una de las subunidades α, β o γ del ENaC. Es notable el hecho de que los ratones sin función de la subunidad α ENaC mueren al nacimiento por incapacidad de eliminar el líquido alveolar fetal¹⁴. Si estos ratones se "rescatan" de la muerte por la inducción de la actividad α ENaC pulmonar, desarrollan un cuadro completo de pseudohipoaldosteronismo con pérdida salina e hiperkalemia¹⁵. Los ratones deficientes en actividades β ENaC y γ ENaC no mueren de insuficiencia respiratoria neonatal y desarrollan también un cuadro de pérdida salina precoz y grave con hiperkalemia, similar al observado en humanos¹⁶⁻¹⁸. Los hallazgos neonatales observados en ratones con deficiente expresión de α ENaC solo se observan excepcionalmente en el ser humano con pseudohipoaldosteronismo¹⁹, probablemente porque el ENaC, si bien está formado por dos subunidades α alteradas, mantiene suficiente capacidad para transportar Na^+ y absorber el líquido alveolar fetal¹⁰. Sin embargo, debe de existir un cierto grado de incapacidad de transportar Na^+ a través de la vía aérea si consideramos la gran incidencia de infecciones pulmonares observada en estos enfermos²⁰. Este transporte alterado de Na^+ puede también demostrarse mediante la medición del voltaje transepitelial nasal²¹.

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal)

Ocurre con mucha mayor frecuencia que la forma múltiple y se hereda con carácter autosómico dominante. Los enfermos presentan un cuadro clínico de pérdida salina re-

nal, acidosis metabólica e hiperkalemia pero no presentan alteraciones en pulmón, colon o glándulas exocrinas. Las manifestaciones clínicas son extremadamente variables, desde formas graves de pérdida salina neonatal con hiperkalemia amenazante hasta formas que permanecen asintomáticas a lo largo de la vida²². Aunque el defecto primario es permanente la mayoría de los pacientes presentan una mejoría espontánea a partir de los 2 años de edad, probablemente como consecuencia de una mayor madurez funcional del transporte proximal de Na^+ , de un desarrollo del apetito por la sal y de una mejor respuesta renal a los mineralocorticoides²³.

Estudios recientes de biología molecular han demostrado que esta forma dominante está causada por mutaciones con "pérdida de función" en el gen codificante de la síntesis del receptor de los mineralocorticoides. Este receptor es una proteína formada por 984 aminoácidos que pertenece a la gran familia de receptores esteroides. Estos receptores están constituidos por un dominio inmunogénico, un dominio con "dedo" de cinc que se une al ADN y un dominio que se liga a la hormona, en este caso la aldosterona. En contraste con el receptor de los glucocorticoides que está presente en numerosos tejidos, la expresión génica del receptor de los mineralocorticoides se limita a células específicas de los túbulos renales distal y colector, del epitelio colónico y de los conductos de las glándulas exocrinas. En todos estos epitelios la aldosterona estimula la reabsorción selectiva de Na^+ (figura 2). El gen codificante posee 9 exones y ha sido localizado en 4q31.1²⁴. Existen al menos dos isoformas que se expresan en cantidades equivalentes en riñón, colon y glándulas sudoríparas²⁵.

Se han identificado mutaciones heterocigotas del gen codificante de los mineralocorticoides en una pocas familias con la forma renal de pseudohipoaldosteronismo tipo I^{26,27}. Nosotros hemos estudiado dos familias provenientes de la misma zona de Galicia que presentaban ambas un probando heterocigoto para la misma mutación, es decir, un codón de terminación prematura a nivel del codón 537

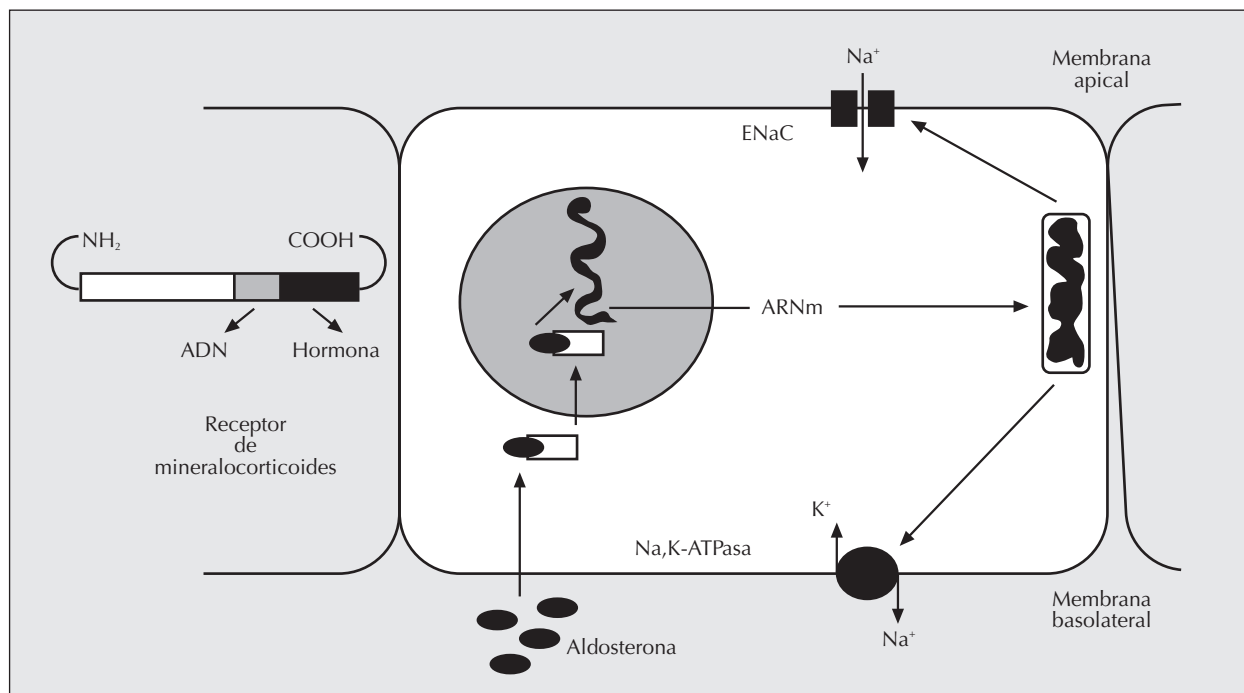


Figura 2. Representación esquemática de la acción de la aldosterona en los túbulos renales. La aldosterona es captada por el receptor de mineralocorticoides y penetra en el núcleo donde activa genes específicos que estimulan la síntesis de proteínas reguladoras de la entrada de sodio a través de la membrana apical y de su salida a través de la membrana basolateral intercambiándose con potasio.

del exon 2 (R537 → Stop)²⁸. El estudio de los familiares de estos dos probandos reveló que muchos individuos adultos portadores de la mutación permanecían totalmente asintomáticos pero presentaban una elevación de la aldosterona en plasma. Estos datos apoyan la conclusión de que solamente una pequeña proporción de heterocigotos desarrolla un cuadro clínico de pérdida salina. La causa de estas diferencias fenotípicas es desconocida pero puede estar relacionada con hábitos de ingesta de sal o con interacciones que conducen a depleción de volumen extracelular. Es también posible que polimorfismos o mutaciones en los genes que codifican las subunidades del ENaC pueden jugar un papel coadyuvante. Polimorfismos y mutaciones que conducen a una "perdida" o "ganancia" de función del ENaC pueden agravar o atenuar, respectivamente, las consecuencias de una función alterada del receptor de los mineralocorticoides²⁹⁻³¹. Es interesante señalar que se han descrito también mutaciones con "ganancia de función" del gen del receptor de los mineralocorticoides que dan origen a un cuadro familiar de hipertensión arterial que remeda el hiperaldosteronismo primario³².

Se han generado ratones transgénicos en los que se ha abolido el gen de los mineralocorticoides. Estos ratones "knock-out" desarrollan pérdida salina en el periodo neonatal con estimulación secundaria del eje renina-aldosterona³³⁻³⁵.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO II

Un síndrome familiar de hipertensión arterial, hiperkalemia, acidosis metabólica, actividad de renina plasmática disminuida y función renal normal fue caracterizado como una nueva entidad clínica por Gordon y cols en 1970³⁶. La hipertensión es un síntoma característico de adolescentes y adultos pero puede estar ausente en niños. La entidad reportada por Spitzer y cols³⁷, que asocia retraso de crecimiento, hiperkalemia, acidosis metabólica y normotensión arterial, corresponde en realidad, a este mismo síndrome. El término "síndrome del shunt de cloro" ha sido también propuesto en base a la hipótesis de que en esta enfermedad existe una anomalía tubular primaria que causa una hiperreabsorción de ClNa en el asa ascendente de Henle lo que induce una secreción disminuida de K⁺ e H⁺ en el túbulo colector cortical que no responde al administración de mineralocorticoides (pseudohipoaldosteronismo)³⁸.

El tipo de herencia más probable es autosómico dominante ya que se han descrito familias con hijos y un progenitor afectos³⁹. Aunque el defecto genético sigue siendo desconocido, estudios de linkage en ocho familias con aparente transmisión autosómica dominante han permitido demostrar que existía una heterogeneidad en la localización del gen afecto ya que dicho linkage era evidente para las zonas cromosómicas 1q31-42 y 17p11-q21⁴⁰. Aunque la hipótesis del "cortocircuito" de Cl está ampliamente aceptada, se sigue desconociendo la naturaleza íntima

de este fenómeno. Las diversas hipótesis emitidas (deficiencia de APN, insensibilidad tubular al APN, deficiencia de PGE₂) no han recibido confirmación. Estudios de biología molecular han descartado también la existencia de mutaciones con "ganancia de función" en los genes *SLC12A1* y *SLC12A3*, que codifican los cotransportadores Na-2Cl-K y Na-K, respectivamente. Los estudios de linkage parecen también excluir una ganancia de función en el gen *CLCNKB*, codificador del canal de cloro ClC-Kb.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheek DB, Perry JA. A salt wasting syndrome in infancy. *Arch Dis Child* 1958; 33: 252-256.
- Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 936-944.
- Hanukoglu A, Bistrizter T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased saliva electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 125: 752-755.
- Marthinsen L, Kornfalt R, Aili M, Andersson D, Westgren U, Schedel C. Recurrent *Pseudomonas bronchoneumonia* and other symptoms as in cystic fibrosis in a child with type I pseudohypoaldosteronism. *Acta Paediatr* 1998; 87: 472-474.
- Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gustochi I, Horisberger J-D, Rossier B. The amiloride-sensitive epithelial sodium channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-467.
- Oh YS, Saxena S, Warnock DG. aENaC: leading the charge. *J Clin Invest* 1999; 104: 849-850.
- Voilley N, Lingueglia E, Champigny G, Mattéi MG, Waldmann R, Lazdunski M, Barbry P. The lung amiloride-sensitive Na⁺ channel: Biophysical properties, pharmacology, ontogenesis, and molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 247-251.
- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shinkets RA, Nelson-Williams C, Rossier EC, Lifton RP. Mutations of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996; 12: 248-253.
- Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E. A novel splice-site mutation in the γ subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. *Nat Genet* 1996; 13: 248-250.
- Bonny O, Chraïbi A, Loffing J, Fowler Jaeger N, Grunder S, Horisberger J-D, Rossier EC. Functional expression of pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na⁺ channel lacking the pore-forming region of its α subunit. *J Clin Invest* 1999; 104: 967-974.
- Schedel C, Marthinsen L, Kristoferson AC, Kornfalt R, Nilsson KO, Orlenius B, Holmberg L. Lung symptoms in pseudohypoaldosteronism type I are associated with deficiency of the α -subunit of the epithelial sodium channel. *J Pediatr* 1999; 135: 739-745.
- Firsov D, Robert-Nicoud M, Grunder S, Schild S, Rossier EC. Mutational analysis of cysteine-rich domains of the epithelial sodium channel (ENaC). Identification of cysteines essential for channel expression at the cell surface. *J Biol Chem* 1999; 274: 2743-2749.
- Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 18-24.
- Hummeler E, Barker P, Gatzky J, Beerman F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier EC. Early death due to defective neonatal lung clearance in aENaC-deficient mice. *Nature Genet* 1996; 12: 325-328.
- Hummeler E, Barker P, Talbot C, Wong Q, Verdumo C, Grubb B, Gatzky J, Burnier M, Horisberger JD, Beerman F, Boucher R, Rossier EC. A mouse model for the renal salt-wasting syndrome pseudohypoaldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11710-11715.
- McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, Drummond HA, Tarr DE, McCray PB Jr, Stokes JB, Welsh MJ, Williamson RA. Disruption of the β subunit of the epithelial Na⁺ channel in mice: hyperkalemia and neonatal death associated with a pseudohypoaldosteronism phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1727-1731.
- Pradervand S, Barker PM, Wang Q, Ernst SA, Beerman F, Grubb ER, Burnier M, Schmidt A, Bindels RJ, Gatzky JT, Rossier EC, Hummeler E. Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low levels of the β -subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1732-1737.
- Barker PM, Nguyen MS, Gatzky JT, Grubb B, Norman H, Hummeler E, Rossier EC, Boucher RC, Koller B. Role of γ ENaC subunit in lung liquid clearance and electrolyte balance in newborn mice. Insights into perinatal adaptation and pseudohypoaldosteronism. *J Clin Invest* 1998; 102: 1634-1640.
- Malagon-Rogers M. A patient with pseudohypoaldosteronism type 1 and respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 484-486.
- Kenren E, Bistrizter T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R, Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1999; 341: 156-162.
- Prince LS, Launspach JL, Geller DS, Lifton RP, Pratt JH, Zakner J, Welsh MJ. Absence of amiloride-sensitive sodium absorption in the airway of an infant with pseudohypoaldosteronism. *J Pediatr* 1999; 135: 786-789.
- Chitayat D, Spirer Z, Ayalon D, Golander A. Pseudohypoaldosteronism in a female infant and her family: diversity of clinical expression and mode of inheritance. *Acta Paediatr Scand* 1985; 174: 619-622.
- Rössler A. The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 689-700.
- Zennaro MC, Keightley MC, Kotelevtsev Y, Conway GS, Soubrier F, Fuller RJ. Human mineralocorticoid receptor genomic structure and identification of expressed isoforms. *J Biol Chem* 1995; 270: 21016-21020.
- Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid receptor isoforms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1998; 5: 183-188.
- Geller DS, Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Schiffer S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nature Genet* 1998; 19: 279-281.
- Tajima T, Kitagawa H, Yoroka S, Tachibana K, Adachi M, Narae J, Suwa S, Kato S, Fujieda K. A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4690-4694.
- Vallo A, Geller DS, Rodríguez-Soriano J, Lifton RP. Phenotype-genotype correlations in two Spanish kindred with renal pseudohypoaldosteronism type 1. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: C28 (resumen).
- Arai K, Zachman K, Shibasaki T, Chrousos GP. Polymorphisms of amiloride-sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathological potential?. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2434-2437.
- Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, Wu X, Qui Y, Pan RYK, Carter VL, Reif MC, Menon AG. A novel variant of the β -subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2543-2549.

31. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND, Cappuccio FP, Cook DG, Persu A, Corvol P, Jeunemaitre X, Carter ND, Mac Gregor GA. Association of hypertension with T594M mutation in β -subunit of epithelial sodium channel in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351: 1388-1392.
32. Geller D, Fahri A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FIF, Sigler EB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 287: 119-123.
33. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, Kriz W, Warth R, Greger R, Schutz G. Mineralocorticoid receptor knock-out mice: pathophysiology of Na^+ metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9424-9429.
34. Bleich M, Warth R, Schmidt-Hieber M, Schulz-Baldes A, Hasselblatt P, Fisch D, Berger S, Kunzelmann K, Kriz W, Schutz G, Greger R. Rescue of the mineralocorticoid receptor knock-out mouse. *Pflugers Arch* 1999; 438: 245-254.
35. Hubert C, Gase JM, Berger S, Schutz G, Corvol P. Effects of mineralocorticoid receptor gene disruption on the components of the renin-angiotensin system in 8-day-old mice. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 297-306.
36. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey GK, O'Halloran MW. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Aust Ann Med* 1970; 4:287-294.
37. Spitzer A, Edelmann CM Jr, Goldberg L, Henneman FH. Short stature, hyperkalemia, and acidosis: a defect in renal transport of potassium. *Kidney Int* 1973; 3:251-257.
38. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Domínguez MJ. "Chloride-shunt" syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:113-121.
39. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, Kurokawa K. Increased chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1991; 324: 472-476.
40. Mansfield TA, Simon DB, Farfel Z, Bia M, Tucci JR, Lebel M, Gutkin M, Vialettes B, Christofilis MA, Kauppinen-Makelin R, Mayan H, Risch N, Lifton RP. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nature Genet* 1997; 16: 202-205.