



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.018

· 病例报告 ·

Gitelman 综合征二例

魏伟平 全会标 李云倩 陈存仁 陈开宁

[关键词] Gitelman 综合征; 临床特征; 基因分析

[中图分类号] R58

[文献标识码] B

病例 1, 男, 33 岁, 因“左侧肢体乏力伴胸痛 3 天”于 2019 年 7 月 5 日收入我科。患者 3 天前因受凉出现左侧肢体乏力, 伴左侧胸痛及左肩疼痛, 深呼吸、体位改变时可加重, 至外院就诊, 查胸部 CT 提示双肺多发肺段感染, 查血钾低, 后入我科进一步诊治。患者既往身体健康, 否认长期呕吐、腹泻、应用泻药、利尿剂等病史, 否认特殊遗传性疾病家族史。入院体格检查: T 37.8℃, P 102 次/分, R 20 次/分, Bp 120/70 mmHg。双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及少许湿啰音。心率 102 次/分。四肢肌力、肌张力均正常。入院后实验室检查: 血常规、肝肾功能均未见异常。电解质: 血钾 2.69 mmol/L (3.50 ~ 5.30 mmol/L, 括号内为正常参考值范围, 以下相同)、血钠正常、血镁 0.65 mmol/L (0.75 ~ 1.02 mmol/L)、血氯 98.7 mmol/L (99.0 ~ 110.0 mmol/L), 24 h 同步尿钾 (血钾 2.69 mmol/L 时) 73.48 mmol/L、24 h 尿钙 1.82 mmol (2.50 ~ 7.50 mmol)、24 h 尿镁正常。血气分析: pH 7.547 (7.350 ~ 7.450)。甲功五项 [甲状腺素 (TT₄)、三碘甲状腺原氨酸 (TT₃)、促甲状腺激素 (TSH)、游离 T₃ (FT₃)、游离 T₄ (FT₄)] 及性腺六项 [雌二醇 (E₂)、睾酮 (T)、泌乳素 (PRL)、孕酮 (P)、黄体生成素 (LH)、促卵泡刺激素 (FSH)] 均未见异常。0 am 皮质醇 36.0 nmol/L (79.0 ~ 535.7 nmol/L), 8 am 皮质醇正常; 0 am 及 8 am 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 均正常。肾素-血管紧张素-醛固酮 (立位): 肾素活性 12.19 ng · ml⁻¹ · h⁻¹ (0.10 ~ 6.56 ng · ml⁻¹ · h⁻¹), 血管紧张素 II 正常, 醛固酮 711.8 pg/ml (70.0 ~ 300.0 pg/ml)。心电图检查结果示窦性心动过速, 非特异性 T 波异常, 长 QTc 间期。垂体 MRI 增强检查结果示垂体右份异常强化结节, 考虑垂体微腺瘤可能性大。肾上腺 CT 平扫及双肾血管彩色超声检查结果均未见异常。基因检查结果: SLC12A3 基因上一个纯合错义突变 (c. 1387G > A; p. G463R), 见图 1。明确诊断为 Gitelman 综合征 (GS)。入院后予补钾和 (或) 静脉补镁, 辅以口服螺内酯保钾治疗, 后调整为门冬氨酸钾镁片联合螺内酯口服。1 周后患者复查血钾、血镁升至正常低值, 乏力等症状明显改善遂出院。后期患者门诊随访, 在规律服药的情况下, 血钾基本可维持在 3.00 mmol/L 左右。

病例 2, 男, 39 岁, 因“反复肢体乏力 21 年, 加重 20 天”于

2019 年 9 月 8 日收入我院。患者 21 年前无明显诱因出现四肢乏力, 表现为近端肌肉无力、软瘫、无法行走和抬手, 遂来我院就诊, 查血钾低 (具体不详), 予补钾治疗后症状完全好转, 自诉出院时未能明确低钾病因。其后上述症状反复发作, 多于饱食或锻炼之后发作, 每次均予补钾治疗后好转。20 天前运动后肢体乏力再发, 至当地医院就诊, 查血钾 1.40 mmol/L, 诊断“低钾血症、周期性瘫痪? 醛固酮增多症?”, 予补钾治疗后乏力好转, 11 天前出院时血钾为 2.8 mmol/L。现为明确低钾病因收入我科。既往有肾结石、肾囊肿病史, 否认特殊疾病家族史。入院体格检查: T 36.3℃, P 73 次/分, R 20 次/分, Bp 124/74 mmHg。各项体格检查均未见异常。入院后实验室检查: 血常规、肝肾功能均未见异常。血钾 2.77 mmol/L, 血钠、血镁及血氯均正常, 24 h 同步尿钾 (血钾 2.77 mmol/L 时) 164.04 mmol/L, 24 h 尿钙及 24 h 尿镁均正常。血气分析: pH 7.47。甲功五项、性腺六项检查结果均未见异常。0 am 皮质醇 < 22.1 nmol/L, 8 am 皮质醇、0 am 及 8 am ACTH 均正常。肾素-血管紧张素-醛固酮 (立位): 肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮均正常。腹部彩色超声结果示肝硬化声像, 脾脏肿大。泌尿系彩色超声结果示双肾结石, 双肾囊壁并部分钙化。心脏彩色超声结果未见异常。肾上腺 CT 结果示左肾上腺内侧支增生, 肝脏内少许囊肿。基因检查结果示 SLC12A3 基因上 3 个复合杂合变异 (M1: c. 488C > T; p. T163M; M2: c. 549delC; p. Ile184fs; M3: c. 2612G > A; p. R871H), 见图 2。明确诊断为 GS。入院后同样予补钾和 (或) 静脉补镁, 辅以口服螺内酯保钾治疗。出院时复查血钾, 血镁正常, 调整为予门冬氨酸钾镁片联合螺内酯口服治疗。后期患者于当地医院随访, 血钾控制尚可。

讨 论

GS 又称为家族性低钾低镁血症, 1966 年由 Gitelman 等^[1]首次报道。该病罕见, 欧洲发病率为 1 ~ 10/4 万人^[2], 亚洲人群可能略高^[3]。该病为血压正常患者低钾血症的常见病因。以往 GS 被认为是 Barter 综合征的一个亚型, 但后期研究表明, GS 是基因突变位点与病变部位均不同于 Bartter 综合征的疾病, 其患病率也远高于人们的想象^[2]。然而 GS 临床症状缺乏特异性, 常不易确诊, 本文通过 2 例病史长短不一、临床表现不同的 GS 病例的分析, 以提高临床医师对其的认知及诊治水平。

本病的发病机制是由于编码噻嗪类利尿剂敏感的钠氯共同转运体 (NCCT) 的 SLC12A3 基因突变^[4]。人体从肾小球滤过的 Na⁺ 和 Cl⁻ 有 5% ~ 10% 在肾远曲小管重吸收, NCCT 主要表

基金项目: 海南省临床医学中心建设项目资助项目 (琼卫医函 [2021] 276 号)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院内分泌科

通讯作者: 全会标, E-mail: quanhuibiao@aliyun.com

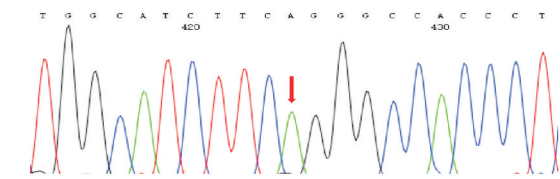


图1 患者1的基因测序图

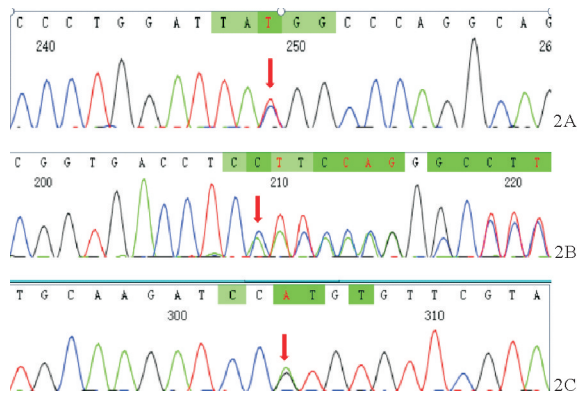


图2 患者2的基因测序图(突变位点如箭头所示)

达在这个部位,该部位功能障碍,可引起钠氯重吸收障碍导致低血容量、低钠、低氯。低血容量可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),导致 Na^+ 重吸收增加, Na^+ 和 H^+ 的分泌增多,从而导致低血钾和代谢性碱中毒^[4]。尿钙降低的原因目前认为是由于钠氯转运功能异常,细胞内 Cl^- 的超级化作用变弱, Ca^{2+} 重吸收能力增加导致^[5]。血镁下降可能是在醛固酮作用下,管腔侧 Na^+ 重吸收的增加,形成管腔侧负电位,进而通过 $\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^+$ 交换的增多而使尿镁增多、血镁降低^[5]。

GS 多于青少年及成年起病,主要表现为肢体乏力、烦渴、多尿等低钾导致的非特异性症状,严重时可导致下肢瘫软,部分患者由于长期低镁,可导致软骨钙沉着,出现关节肿胀疼痛。本文中2例患者均是成年起病,均以乏力为主要就诊原因。GS 典型的实验室检查表现为“五低一高”:低血钾、低血镁、低尿钙、正常或偏低的血压、RAAS 激活及代谢性碱中毒。心电图可表现为 ST 压低、QT 间期延长、U 波等。本文中病例1具有 GS 典型的实验室检查表现,病例2虽然有低钾、代谢性碱中毒,但无明显的低镁和低尿钙,且有双肾结石(GS 患者因长期存在低尿钙,肾结石发生率低),且 RAAS 各激素水平也不高,实验室检查结果并不典型。随着基因诊断技术的普及,有关 GS 血镁正常的报道并不少见。在近年发表的几项较大样本研究中,正常血镁患者的比例约为 8%~22%^[6-7]。与低镁血症 GS 患者相比,血镁正常 GS 患者临床表现、电解质紊乱、代谢性碱中毒及 RAAS 激活等情况更轻,其 SLC12A3 基因突变位点编码的相应 NCC 氨基酸更多位于细胞内区域,可能是原因之一^[8]。而尿钙正常和合并肾结石的 GS 也有报道^[8,9],其表型可能还与性别有关^[8]。从基因检测的结果来看:病例1的 SLC12A3 基因中发现1个纯合错义变异(c.1387G>A;p. G463R);病例2的 SLC12A3 基因上检测到3个杂合变异(M1:c.488C>T;p. T163M, M2:c.549delC;p. Ile184fs, M3:c.2612G>A;p. R871H)。受检者的长子仅检测到变异 M2 的杂合子,次子检测到变异 M1 和 M3 的杂

合子。故作者认为,病例2的基因突变为复合杂合突变,且突变类型与病例1不一致,这可能是导致表型不一致的原因。至于病例2醛固酮正常的原因可能与其起病时间太长,在长期的高肾素活性下,醛固酮的敏感性下降有关^[7]。

不典型 GS 易与 Batter 综合征相混淆。Batter 综合征为常染色体显性遗传,发病部位为肾小管的髓祥升支粗段,发病年龄通常为5岁前,实验室检查无低镁和低尿钙^[7],此外 Batter 综合征患者常合并前列腺素水平升高,故使用非甾体类抗炎药治疗的效果优于 GS。当二者难于鉴别的时候,可通过 Cl^- 清除试验和基因检测来进一步明确诊断^[8]。

目前 GS 尚无法根治,主要为对症治疗^[9],方案如下:(1)高钠、高钾饮食;(2)平时可口服氯化钾或门冬氨酸钾镁片治疗,每日镁元素的摄入量推荐为 300 mg,严重时静脉补充。GS 患者通常很难将血钾和血镁补到正常,故共识建议将其血钾和血镁水平分别至少维持在 3 mmol/L 及 0.6 mmol/L;(3)醛固酮拮抗剂:拮抗醛固酮活性,减少尿钾排泄从而升高血钾;(4)肾素-血管紧张素拮抗剂:优先选择血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),建议从小剂量递增,需注意低血容量不良反应;(5)前列腺素合成酶抑制剂:目前已有报道,选择性环氧酶(COX)-2 抑制剂可治疗顽固性低钾血症^[10],但机制尚不明确;(6)软骨钙质沉着症的治疗:少见,主要注意补镁预防。

综上所述,典型 GS 有“五低一高”的表现,临床上较易识别,但非典型 GS 与 Batter 综合征鉴别上存在一定困难,需借助基因诊断或 Cl^- 清除实验来进一步识别。随着基因诊断技术的发展,我们发现罕见病 GS 的实际发病率可能远远高于预测,很多病例表现并不典型,临床上需加以重视。

参考文献

- [1] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 1969, 162(2):856-864.
- [2] Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, et al. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl -cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension[J]. Hypertension, 2000, 36(3):389-394.
- [3] Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, et al. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese[J]. Hypertens Res, 2004, 27(5):327-331.
- [4] Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics[J]. Genet Med, 2016, 18(2):180-188.
- [5] Filippatos TD, Rizos CV, Tzavella E, et al. Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(1):91-96.
- [6] Jun Ma, Hong Ren, Li Lin, et al. Genetic Features of Chinese Patients with Gitelman Syndrome: Sixteen Novel SLC12A3 Mutations Identified in a New Cohort[J]. Am J Nephrol, 2016, 44(2):113-121.
- [7] Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, Amiloride, or Eplerenone for Treating Hypokalemia in Gitelman Syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(2):468-475.
- [8] Ting Liu, Cui Wang, Jingru Lu, et al. Leping Shao Genotype/Phenotype Analysis in 67 Chinese Patients with Gitelman's Syndrome[J]. Am J Nephrol, 2016, 44(2):159-168.
- [9] Chen Q, Wang X, Min J, et al. Kidney stones and moderate proteinuria as the rare manifestations of Gitelman syndrome[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1):12.
- [10] 叶迎春, 李竞, 袁武堂, 等. Gitelman 综合征一例报告[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(2):140-140.

(收稿日期:2020-12-20)

(本文编辑:高婷)