



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.020

· 病例报告 ·

成人 Bartter 综合征 III 型一例

崔涛 刘鹏飞 鞠海兵 杨亚丹

[关键词] Bartter 综合征; Gitelman 综合征; 低钾盐性肾小管病; CLCNLKB 基因

[中图分类号] R589.4 [文献标识码] B

患者,男,34 岁,因“反复全身乏力 15 年、全身无力 1 日”于 2021 年 6 月 12 日就诊于中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院内分泌科。患者 15 年前无明显诱因出现全身乏力,劳力后加重,外院检测发现血钾低至 1.8 mmol/L(3.5 ~ 5.5 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),病程中出现 3 次全身软瘫,经补钾治疗症状可缓解。入院前 1 日患者再次出现全身无力、四肢软瘫,血钾 2.2 mmol/L,经补钾治疗后症状缓解。自患病以来,患者体力下降,夜尿增多。既往史:12 年前曾诊断为 Gitelman 综合征,长期服用吡嗪美辛、氯化钾、螺内酯治疗,1 年前因出现严重消化道症状诊断为胃溃疡,后停用吡嗪美辛;否认高血压病、慢性腹泻和呕吐病史;否认长期服用利尿剂、泻药、糖皮质激素、抗抑郁药物、棉籽酚及甘草类药物。本例患者系头胎、头产,足月顺产,出生体重 3.4 kg,生长发育及智力均正常。婚育史:已婚,育 1 子,体健。家族史:其父母非近亲结婚,家族中无类似情况。入院体格检查:神清, T 36.3 °C、P 99 次/min、R 15 次/min、BP 102/70 mmHg,体重 65 kg、身高 173 cm,身材匀称,发育正常,无库欣貌,听力正常,双侧甲状腺未见肿大,四肢肌力 2 级,肌张力下降。四肢皮肤浅感觉正常,双侧腱反射减弱,病理征阴性。实验室检查结果:血钾 2.5 mmol/L,血氯 96.0 mmol/L(99.0 ~ 110.0 mmol/L),血镁 0.40 mmol/L(0.65 ~ 1.25 mmol/L),血钠及血钙均正常;24 h 尿电解质结果:尿氯 316.2 mmol/24 h(110.0 ~ 250.0 mmol/24 h),尿钠 293.6 mmol/24 h(143.0 ~ 260.0 mmol/24 h),尿钙 1.61 mmol/24 h(2.70 ~ 7.50 mmol/24 h),尿钾正常。尿钙/尿肌酐比值为 0.161;动脉血气:PH 7.46,全血碱剩余 3.7 mmol/L(-3 ~ 3.0 mmol/L),标准碳酸氢盐 27.7 mmol/L(22.0 ~ 26.0 mmol/L);甲状腺功能及皮质醇结果均正常。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)测定结果(卧位):血浆肾素 2.57 ng · ml⁻¹ · h⁻¹(0.05 ~ 0.79 ng · ml⁻¹ · h⁻¹),血管紧张素 II 120.58 pg/ml(28.00 ~ 52.00 pg/ml),醛固酮 214.12 pg/ml(60.00 ~ 147.00 pg/ml)。泌尿系统超声结果:双肾实质回声增强增粗;左肾多发结石。患者低血钾合并低血镁、低尿钙、高肾素及高醛固酮血症,疑诊为 Gitelman 综合征(GS)或 Bartter 综合征(BS) III 型,建议行基因检测以确诊。患者不同意对其父母基因检测,在签署知情同意后为患者及其

儿子行 BS 和 GS 的致病基因检测,包括 CLCNLKB 及 SLC12A3。结果提示患者 CLCNLKB 基因存在复合杂合突变,其中一个为第 2 号外显子 c.97C > T(编码区第 97 号核苷酸由胞嘧啶变为胸腺嘧啶,其儿子也存在该突变),导致氨基酸改变 p. R33X(第 33 个密码子由编码精氨酸变成终止密码子),见图 1A。另一个杂合突变为第 7 号外显子 c.1817delA(编码区第 1817 号核苷酸腺嘌呤缺失,其儿子无该突变),导致 p. Glu606fs(第 606 位密码子处开始移码,之后产生一个提前终止的密码子),见图 1B。两个变异均为有害。生物信息学蛋白功能预测软件预测两个变异均为有害。根据基因测序结果,患者被确诊为 BS III 型。因患者胃溃疡,难以耐受吡嗪美辛,治疗方案调整为停用吡嗪美辛,住院期间予补充氯化钾和门冬氨酸钾镁静脉滴注,口服螺内酯 40 mg 每次、每日 2 次后,电解质及肌力均恢复正常,于 2021 年 6 月 20 日出院。出院后嘱患者继续口服氯化钾(每次 1 g、每日 3 次)、门冬氨酸钾镁片(每次 140 mg、每日 2 次)及螺内酯(每次 40 mg、每日 2 次),2 周后复诊,血钾 3.4 mmol/L,血镁 0.7 mmol/L。患者自行停用门冬氨酸钾镁后 1 个月复诊,血钾 2.8 mmol/L,血镁 0.54 mmol/L,再次加用门冬氨酸钾镁(每次 280 mg、每日 3 次),血镁稳定后调整为每次 140 mg、每日 3 次。随访 1 年,患者血钾稳定在 3.0 ~ 3.5 mmol/L,血镁稳定在 0.59 ~ 0.70 mmol/L,未再发生周期性麻痹及低血压。

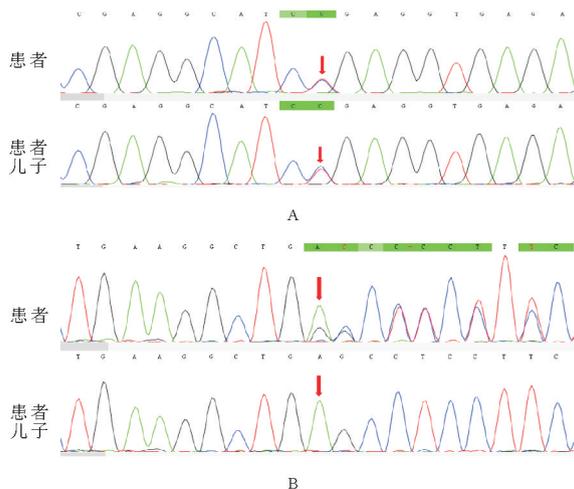


图 1 患者及其儿子二代基因测序结果[A:患者及其儿子均存在 c.97C > T(p. R33X)杂合突变;B:仅患者存在 c.1817delA(p. Glu606fs)杂合突变;如箭头所示]

作者单位:650032 昆明,中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院内分泌科(崔涛、鞠海兵、杨亚丹);西部战区空军医院眼科(刘鹏飞)

通讯作者:刘鹏飞,E-mail:adr1232021@163.com

讨 论

本例患者以低血钾、代谢性碱中毒、高肾素、高醛固酮血症及正常血压为临床特征,曾被误诊为 GS。患者 CLCNKB 基因存在复合杂合突变,其中一个为第 2 号外显子 c. 97C > T, gnomAD 收录该变异的东亚人群频率为 0.000 061,有文献报道在 BS 患者中发现该变异反式位置存在致病或可能致病变异^[1],可导致基因功能缺失;另一个杂合突变为第 7 号外显子 c. 1817delA, gnomAD 普通人群数据库未收录该变异,为罕见变异。经基因检测最终确诊为 BS III 型。BS 和 GS 同属低钾失盐性肾小管病 (SLTs)^[2]。长期以来,GS 被认为是 BS 的一种亚型,随着分子遗传学的发展,证实 GS 是不同于 BS 的独立疾病,GS 发病率约为 1 ~ 10/40 000 人^[3],而 BS 的发病率约为 1 ~ 1.2/100 万人^[4]。根据致病基因不同 BS 被分为 I ~ V 型^[5]。GS 是由编码肾远曲小管 (DCT) 钠氯协同转运蛋白 (NCC) 的 SLC12A3 基因突变所致的常染色体隐性遗传病。由于 NCC 功能缺陷,钠氯重吸收障碍而导致低血容量、RAAS 激活,常伴低血镁和低尿钙。以往认为,低血镁和低尿钙往往提示 GS 而非 BS。然而,SLTs 不同亚型之间存在临床表型的重叠,单凭低血镁和低尿钙难以区分各亚型,尤其 BS III 型和 GS。BS III 型对应的临床表型为经典型,为常染色体隐性遗传病,其分子基础为编码 CIC-Kb 的 CLCNKB 基因突变致 Cl⁻ 通道功能缺失,与 Cl⁻ 相伴的 Na⁺ 重吸收减少,激活 RAAS,从而导致钾丢失^[6]。与 GS 相似,BS III 型发病较晚,症状较轻,有一系列表型异质性,可表现为新生儿型 BS、经典型 BS 及 GS 样综合征 (即临床表现与 GS 重叠)。这是由于 CIC-Kb 和 CIC-Ka 通道在肾单位的分布不同。DCT 只有 CIC-Kb 协同 NCC 完成钠离子和氯离子的重吸收,而髓袢升支粗段 (TAL) 基膜侧氯离子通道除 CIC-Kb 外,还有 CIC-Ka。CIC-Kb 功能缺陷时,TAL 可通过 CIC-Ka 进行代偿;而 DCT 则缺乏这一代偿机制^[7],从而导致 NCC 不能完成钠离子和氯离子的正常重吸收。部分 BS III 型患者也可出现低血镁^[7]。镁离子流失的原因仍不完全清楚,其中一个最被接受的假说是 DCT 中 Mg²⁺ 重吸收的主要通道 TRPM6 的表达改变^[8]。目前已有不少文献报道了表现为 GS 样综合征的 BS III 型病例^[9]。Lee 等^[10] 报告的 23 例 CLCNKB 基因突变者中,3 例为 BS 和 GS 混合表现。Seys 等^[1] 回顾性分析了 115 例 CLCNKB 突变患者的基因突变类型和表型之间的相关性,结果显示 26% 的患者表现为 GS 样综合征。在基于生理学和药理学的 SLTs 新分类方法中,GS 和 BS III 型均被归为 DCT 功能障碍型^[11]。本例患者临床表现为 GS 样综合征,经基因检测确诊为 BS III 型。因此,仅依赖于临床表现和生化检验并不能作出准确分型诊断,也无法确定肾小管的具体病变部位。

目前,针对 BS 的治疗缺乏基于大量临床研究的治疗共识和指南,现有治疗手段主要为纠正水、电解质紊乱,以减轻患者症状。尽可能补充从肾脏丢失的物质是共同的治疗方法^[5]。非甾体类抗炎药物 (NSAIDs) 被认为是治疗 TAL 功能障碍的 SLTs 最可靠的治疗方法之一,其可缓解继发性高醛固酮增多症、代谢性碱中毒、多尿症、高钙尿和生长迟缓。吡罗美辛是最常用的 NSAIDs,该类药物已被证实为有效治疗 BS 的药物之一,最明显的效果是纠正电解质紊乱,对 DCT 功能障碍者同样有

益^[11]。然而,即使使用质子泵抑制剂,NSAIDs 对肾脏和胃肠道的不良反应也不可避免^[12]。尽管保钾利尿剂可以改善患者低钾性碱中毒,但存在加重低血容量的风险,因此该药的使用仍存在争议。近年来,GS 的专家共识也明确提出,NSAIDs 和保钾利尿剂的使用需谨慎^[13]。有研究结果发现,对于 DCT 功能障碍者,补充足够的镁可提高治疗的有效性,同时可预防严重低钾血症^[14]。国内刘冬梅等^[15] 的研究结果亦显示,给予低血镁的 BS 患者加用门冬氨酸钾镁后症状缓解,平均血钾水平可维持在 3.2 mmol/L。本例患者因胃溃疡停用吡罗美辛,给予补钾补镁及口服螺内酯后,电解质基本可维持在正常范围的低限水平;治疗中未出现不良反应。这提示对于 DCT 功能障碍者,补镁是有效的治疗方法,而远期的获益仍有待观察。

综上,本文通过对 1 例 BS III 型患者的临床特征及治疗转归进行分析,为该疾病的临床诊治提供一定参考。BS III 型易被误诊为 GS,确诊仍有赖于基因检测。基因诊断有助于评估疾病预后和制定更好的治疗策略,镁离子的补充对该病的治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Seys E, Andriani O, Keck M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3 [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28 (8) : 2540-2552.
- [2] 王娜娜,李雪锋,黄浩等. Gitelman 综合征合并亚临床甲状腺功能减退症一例 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (6) : 426-427.
- [3] Bao M, Cai J, Yang X, et al. Genetic screening for Bartter syndrome and Gitelman syndrome pathogenic genes among individuals with hypertension and hypokalemia [J]. Clin Exp Hypertens, 2019, 41 (4) : 381-388.
- [4] Koulouridis E, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes [J]. World J Pediatr, 2015, 11 (2) : 113-125.
- [5] Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (21) : 11414.
- [6] Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome [J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66 (1) : 121-134.
- [7] Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome [J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29 (2) : 179-186.
- [8] Maeoka Y, Mc Cormick JA. NaCl cotransporter activity and Mg²⁺ handling by the distal convoluted tubule [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319 (6) : F1043-F1053.
- [9] Cho HW, Lee ST, Cho H, et al. A novel mutation of CLCNKB in a Korean patient of mixed phenotype of Bartter-Gitelman syndrome [J]. Korean J Pediatr, 2016, 59 (Suppl 1) : S103-S106.
- [10] Lee JW, Lee J, Heo NJ, et al. Mutations in SLC12A3 and CLCNKB and their correlation with clinical phenotype in patients with Gitelman and Gitelman-like syndrome [J]. J Korean Med Sci, 2016, 31 (1) : 47-54.
- [11] Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome [J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29 (2) : 179-186.
- [12] Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders [J]. Kidney Int, 2021, 99 (2) : 324-335.
- [13] Seyberth HW. Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies [J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31 (3) : 407-418.
- [14] Robinson CM, Karet Frankl FE. Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome: patient-reported outcomes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32 (3) : 508-512.
- [15] 刘冬梅,曾正陪. 成人 Bartter 综合征 14 例临床分析 [J]. 临床内科杂志, 2003, 20 (1) : 38-39.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 余晓曼)