

· 临床实践 ·

SLC12A3 基因突变导致的血镁正常型 Gitelman 综合征 1 例及文献复习

刘隽, 王瑞凤, 窦为娟, 梁菁菁, 杜宏

东部战区总医院内分泌科, 江苏 南京 210016

摘要: **目的** Gitelman 综合征临床表现以低钾血症、低镁血症为主, 血镁正常病例较少, 本文结合病例对血镁正常的 Gitelman 综合征的诊断、治疗及预后进行分析、探讨。**方法** 回顾性分析东部战区总医院内分泌科 1 例非典型 Gitelman 综合征患者的临床表现、诊治思路、治疗结局, 并进行相关文献复习。**结果** 患者经基因检测明确 Gitelman 综合征的诊断, 予以补钾治疗后乏力症状好转, 血钾上升。**结论** Gitelman 综合征临床表现复杂多样, 存在个体差异及特殊类型, 如临床上疑似该病, 应行基因检测明确诊断, 及早的诊断和充分有效地治疗, 预后较好。

关键词: Gitelman 综合征; 低血钾; 血镁; SLC12A3

中图分类号: R 692.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1557-03

Gitelman 综合征是一种常染色体隐性遗传的肾小管疾病, 是常见的遗传性低钾血症的病因之一, 其全球发病率约为 2.5/10 万, 患者实验室检查可发现低钾血症、低镁血症、低钙尿症。近来有文献报道, 部分 GS 患者血镁可正常。本文报道东部战区总医院收治的 1 例血镁正常的 Gitelman 综合征患者。

1 临床资料

1.1 病例资料 患者, 女性, 49 岁, 汉族, 已婚, 籍贯安徽当涂。2019 年 10 月 11 日因“反复四肢无力 1 月余”入院。患者于 2019 年 8 月 27 日无明显诱因出现四肢肌肉酸痛, 逐渐加重, 严重时四肢无力, 无腹泻、心悸、呼吸困难, 遂至当地医院就诊, 查血钾 2.0 mmol/L, 肝肾功能正常, 予静脉补钾后复查血钾 2.25 mmol/L, 血氯 92.2 mmol/L, 症状较前缓解, 继续予氯化钾缓释片补钾治疗, 9 月 1 日复查血钾 3.21 mmol/L, 甲状腺功能正常, 服药至 9 月中旬后患者自行停药。9 月 24 日再次出现双下肢乏力, 查血钾 2.8 mmol/L, 血氯 98.2 mmol/L, 血钙 2.22 mmol/L, 空腹血糖 6.09 mmol/L, 当地医院予以补钾治疗。病程中患者自 1 年前出现小便增多, 夜尿 3~4 次/晚, 无口渴多饮, 近 2 月来体重下降 5~6 斤。

既往体健, 否认传染病史, 否认“高血压”病史, 否认手术史、外伤史。个人史无特殊, 适龄结婚, 1 子体健。父母非近亲结婚, 母亲及两个姐姐有糖尿病, 家族里无类似疾病史。

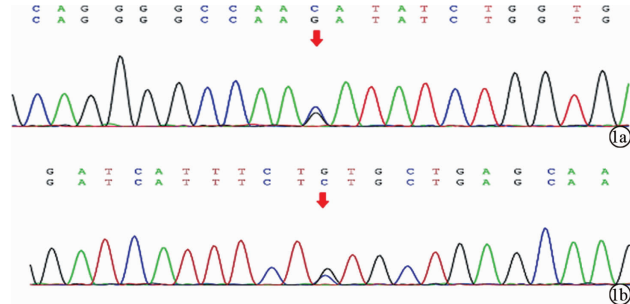
入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 75 次/min, 呼吸 15 次/min, 血压 123/72 mm Hg, 身高 148 cm, 体重 45 kg, 体质指数 (BMI) 20.54 kg/m²。神志清楚, 心、肺、腹部未见明显异常, 四肢肌力、肌张力正常, 四肢活动自如; 病理征阴性。

1.2 实验室及辅助检查 血、尿、粪常规未见明显异常; 甲状腺功能: 促甲状腺激素 5.43 mu/L (↑), 余正常。血生化: 钾 2.4 mmol/L (↓), 总二氧化碳 30 mmol/L (↑), 钠 143 mmol/L, 磷 1.07 mmol/L, 镁 0.88 mmol/L, 氯 100 mmol/L, 钙 2.27 mmol/L, 葡萄糖 4.5 mmol/L, 尿素 5.9 mmol/L, 肌酐 43 mmol/L。血气分析: 酸碱度 7.52 (↑), 钾 2.4 mmol/L (↓), 实际碳酸氢根 (HCO₃⁻) 34 mmol/L (↑), 标准 HCO₃⁻ 32 mmol/L (↑), 二氧化碳总量 35 mmol/L (↑), 细胞外液剩余碱 10.5 mmol/L (↑), 全血剩余碱 9.4 mmol/L (↑)。24 h 尿量及尿生化: 24 h 尿量 2 000 ml; 尿钾 40.1 mmol/L, 尿钠 108.8 mmol/L (↓), 尿磷 9.6 mmol/L (↓), 尿氯 117.8 mmol/L (↓), 尿钙 1.16 mmol/L (↓)。24 h 尿微量白蛋白: 4.2 mg, 24 h 尿蛋白 0.22 g。消化系统超声、双下肢血管超声、颈部血管超声未见异常。泌尿系统超声示: (1) 右肾囊肿 (9 mm × 9 mm); (2) 左肾声像图未见占位。肾上腺 CT 示: (1) 左肾上腺体部及内侧肢稍增粗, 考虑增生可能, 请结合临床; (2) 肝左叶小囊肿。患者立卧位肾素-血管紧张素-醛固酮水平见表 1。将患者血液标本送至北京诺禾心康科技有限

公司,完善血钾异常相关疾病基因检测,包括 Gitelman 综合征、Bartter 综合征、Liddle 综合征、家族性醛固酮增多症、表观盐皮质类固醇激素过多综合征 (AME) 等 15 种单基因高血压/血钾异常疾病,结果检测到 SLC12A3 基因 2 个突变位点,分别为 c. 2671C > G (p. Leu891Val) 和 c. 1077C > G (p. Asn359Lys)。见图 1。

表 1 患者立卧位肾素-血管紧张素-醛固酮水平

体位	肾素 [ng/(ml·h)]	血管紧张素 I (ng/ml)	血管紧张素 II (pg/ml)	醛固酮 (pg/ml)
卧位				
检测值	8.89	7.46	682.69	102.34
参考区间	0.05~0.79	-	28.20~52.20	10.00~160.00
立位				
检测值	9.73	7.33	589.57	185.6
参考区间	0.93~6.56	-	55.30~115.30	40.00~310.00



注:1a 为 SLC12A3 基因突变 c. 1077C > G (p. Asn359Lys); 1b 为 SLC12A3 基因突变 c. 2671C > G (p. Leu891Val)。

图 1 患者 SLC12A3 基因检测结果

1.3 临床诊断及治疗经过 患者入院期间多次查血钾,最低血钾 2.3 mmol/L, 血气分析示代谢性碱中毒,排除肾小管性酸中毒。患者饮食正常,无腹泻、大量出汗等不适,排除摄入过少及胃肠道、汗液丢钾,监测血压正常,甲状腺功能无明显异常,虽然肾上腺 CT 示左肾上腺体部及内侧肢稍增粗,但立卧位醛固酮/肾素活性比值均 < 2,排除原发性醛固酮增多症、甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤,患者尿钾明显增多,考虑肾性失钾。临床诊断主要考虑 Gitelman 综合征和 Bartter 综合征。结合患者基因检测结果,患者 Gitelman 综合征诊断明确。住院期间监测患者时有血压偏低,未予螺内酯治疗,予以静脉联合口服补充氯化钾治疗,每天补充氯化钾 3 ~ 5 g, 出院时复查血钾 3.0 mmol/L, 出院后予以氯化钾口服液治疗(每日 3 次,每次 10 ml)。出院 4 d 后患者复查血钾 2.99 mmol/L, 将氯化钾口服液增加至每日 4 次,1 周后复查血钾 3.01 mmol/L, 1 月后复查血钾 3.0 mmol/L, 血镁 0.88 mmol/L。未再出现肢体乏力酸胀等不适。

2 讨论

低钾血症是临床常见的电解质紊乱,钾离子是机

体正常生理活动的重要的阳离子,在保持细胞尤其是心肌及骨骼肌细胞正常活动代谢,保持正常渗透压与酸碱平衡中起着重要作用。低钾血症由三个方面原因构成:摄入不足、排出过多,钾分布变化。前三位病因依次为原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)、甲状腺毒症、库欣综合征,此三者占慢性低钾血症病因的 67.6%^[1]。临床少见内分泌代谢疾病合并血钾异常的包括嗜铬细胞瘤、Gitelman 综合征、Bartter 综合征等。

Gitelman 综合征由 Gitelman 在 1966 年首次报道,是位于 16q13 染色体上 SLC12A3 编码噤噤类敏感的 Na⁺-Cl⁻ 同向转运体(NCCT)基因^[2]或者编码氯通道的 CLCNKB 基因突变^[3]所致。主要临床表现为低钾血症、低镁血症、低钙尿症、正常或偏低的血压以及继发激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,低镁血症与低钙尿症是 Gitelman 综合征区别于 Bartter 综合征的重要特点,但患者临床表现多样性,有的患者以癫痫为唯一临床表现^[4],少数可没有低镁血症,本例患者临床症状轻微,未发现血镁偏低,较难以与 Bartter 综合征鉴别,最终依赖基因检测确定 Gitelman 综合征。经典型 Bartter 综合征与 Gitelman 综合征的临床表现与实验室检查结果相似,鉴别较为困难,主要区别在于 Gitelman 综合征起病较晚,一般在 3 岁后,有低镁血症与低钙尿症;但是,其也可不伴有低镁血症,约 20% ~ 40% 的患者血镁在正常范围^[5]。低镁血症预示病情较重,与血镁正常的患者相比,低镁血症的 Gitelman 综合征患者临床表现、代谢性碱中毒、电解质异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活更为严重。本例患者在住院期间测得血钾最低 2.3 mmol/L, 询问患者未感乏力、心慌、呼吸困难等不适,仅感双下肢酸胀,其临床表现较轻可能与患者血镁水平不低相关,推测血镁正常的 Gitelman 综合征是表现较轻的一种亚型。

Gitelman 综合征的最终诊断需联合临床表现、生化异常、基因检测综合分析得出^[6]。对所有原因不明的低钾血症患者都推荐基因检测,通过基因检测可以确定 SLC12A3 突变^[7]。Gitelman 综合征至今已发现的 SLC12A3 基因突变类型共有 443 种,错义突变及无义突变有 280 种,缺失突变 71 种,剪接位点突变 59 种,插入突变 32 种,复杂的基因重组 1 种^[8]。本病例中 SLC12A3 基因上存在 2 个杂合变异,分别为 c. 2671C > G 和 c. 1077C > G, c. 2671C > G 变异会导致 p. Leu891Val 错义变异。该变异在 gnomAD 数据库东亚人群检出频率为 5.798e⁻⁰⁵, c. 1077C > G 变异会导致 p. Asn359Lys 错义变异。该变异在千人项目

东亚人群检出频率为 0.001 (“国际千人基因组计划”数据库包含来自全球 27 个族群的 2 500 个人的全部基因组信息,千人项目东亚人群是指千人基因组计划数据的东亚人群的数据)。

Gitelman 综合征患者的临床表现、实验室检查、发病年龄均有很大差异性。台湾学者有研究指出 Gitelman 综合征男性患者比女性患者有更低的血钾水平^[9-10]。Riveira-Munoz 等^[11]指出性别是导致 Gitelman 综合征表型差异的重要因素之一。Cruz 等^[12]发现携带纯合子突变的 Gitelman 综合征患者和携带杂合突变的儿童患者相较健康对照组有更低的血压。Tseng 等^[10]研究发现携带深度内含子 13 (c. 1670-191C→T) 和纯合子突变的患者表现为更严重的低钾血症,这些研究表明突变的性质和位置可能影响 Gitelman 综合征患者的表型。Balavoine 等^[13]发现携带 2 个突变的患者表现更严重的低血钾、立位血肾素水平、低钙血症和低镁血症,表明突变位点的数目和 Gitelman 综合征的严重性有关。目前仍难以明确 Gitelman 综合征基因型和表型的关系,需要进一步的大量研究阐明其相关性。笔者通过查阅文献后发现,随着基因检测技术成本的下降,越来越多的患者有条件进行了基因诊断,即使是血镁正常的患者也可以诊断 Gitelman 综合征。

补钾、补镁和高钾饮食通常应用于治疗 Gitelman 综合征,另外非甾体抗炎药、保钾利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂也可单独或者联合使用。该患者予以氯化钾口服液或者氯化钾缓释片后血钾可维持在 3 mmol/L 以上。

多数 Gitelman 综合征患者未接受治疗,部分 Gitelman 综合征者可伴有软骨钙化病,是焦磷酸钙脱水晶体沉积在在滑膜和关节液所致,补镁和非甾体抗炎药可以控制患者关节症状^[14]。大多数无症状的 Gitelman 综合征患者未接受治疗,且接受肾科医生的不定期随访,通常为每年一次。总的来说,Gitelman 综合征的预后良好,建议对患者进行每年一次评估是否有进展的并发症。由于实验室检查的异常,Gitelman 综合征常常首次在妊娠期被发现,大多数患者可以正常妊娠,也有文献报道有患者发生流产^[15],因此妊娠期也需要医生的定期随访。

综上所述,随着基因检测技术的广泛开展,Gitelman 综合征的诊断越来越多,临床上应增加对血镁正常的 Gitelman 综合征的认识,建议对所有不明原因的

低钾血症病人推荐基因检测以明确诊断。

参考文献

- [1] 韩正斌,邵乐平,栾健,等.低钾血症病人 413 例病因分析[J].青岛大学医学院学报,2015,51(2):196-199.
- [2] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Trans Assoc Am Physicians, 1966, 79: 221-235.
- [3] Zelkovic I, de Szargel R, Hawash A, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes[J]. Kidney Int, 2003, 63(1): 24-32.
- [4] Shahzad MA, Mukhtar M, Ahmed A, et al. Gitelman syndrome: a rare cause of seizure disorder and a systematic review[J]. Case Rep Med, 2019, 2019: 4204907.
- [5] Jiang LP, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium[J]. Am J Nephrol, 2014, 39(4): 357-366.
- [6] Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life[J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 710-717.
- [7] Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation[J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 592-599.
- [8] Luo JW, Yang X, Liang JX, et al. A pedigree analysis of two homozygous mutant Gitelman syndrome cases[J]. Endocr J, 2015, 62(1): 29-36.
- [9] Lin SH, Shiang JC, Huang CC, et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with gitelman's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 2500-2507.
- [10] Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): E1478-E1482.
- [11] Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(4): 1271-1283.
- [12] Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans[J]. Hypertens Dallas Tex, 2001, 37(6): 1458-1464.
- [13] Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(4): 665-673.
- [14] Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3: 22.
- [15] de Haan J, Geers T, Berghout A. Gitelman syndrome in pregnancy[J]. Int J Gynecol Obstet, 2008, 103(1): 69-71.

收稿日期:2020-02-11 修回日期:2020-03-26 编辑:石嘉莹