

SLC12A3 基因新发现突变位点突变致儿童 Gitelman 综合征 1 例

宋冬梅, 张春霞, 王继春

内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050

关键词: 溶质载体家族 12 成员 3 基因; Gitelman 综合征; 低血钾

中图分类号: R692.6 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)03-0374-03

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS), 是一种常染色体隐性遗传肾小管失盐性肾病, 临床上表现为低血镁、低尿钙、低血钾、代谢性碱中毒、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活、血压正常或是偏低^[1]。GS 发病较晚, 生长发育一般不受影响, 多表现为四肢抽搐、肢体乏力及面部感觉异常, 部分患者由于长期缺镁而出现软骨钙质沉着病^[2]。研究发现 GS 发病与溶质载体家族 12 成员 3 (solute carrier family 12 member 3, SLC12A3) 基因突变有关, 人类基因数据库 (HGDM) 表明有超过 425 种的 SLC12A3 基因的突变类型与 GS 有关, 其中 268 个为错意突变, 剩下的包括缺失、插入、间接突变等^[3]。本文报告一例 SLC12A3 基因复合杂合突变的 GS 患儿, 其中一个为新发现的突变位点, 在 HGDM 专业版数据库中未见报道。

1 病例资料

1.1 病史 患儿女, 12 岁, 因“发现低血钾 13 d”于 2017-07-10 入内蒙古医科大学附属医院儿科。患儿于入院前 13 d 无明显诱因出现呕吐后摔倒在地, 呕吐物为非喷射性胃内容物, 摔倒过程无意识不清, 无呕吐白沫, 双手抽搐呈“爪型”, 伴有双下肢乏力, 站立困难, 遂就诊于内蒙古自治区人民医院, 化验提示低血钾 (1.96 mmol/L), 住院 4 d, 血钾难以纠正, 住院期间给予口服及静脉补钾治疗, 血钾波动在 2.38 ~ 2.89 mmol/L 之间, 未明确诊断, 家长为进一步明确诊治而就诊于内蒙古医科大学附属医院, 收入儿科。患儿病程无头痛、头晕, 偶有腹胀, 无腹泻及呕吐, 精神、睡眠一般, 大小便正常。患儿为 G1P1, 足月顺产

娩出, 既往体健, 否认家族遗传疾病史。

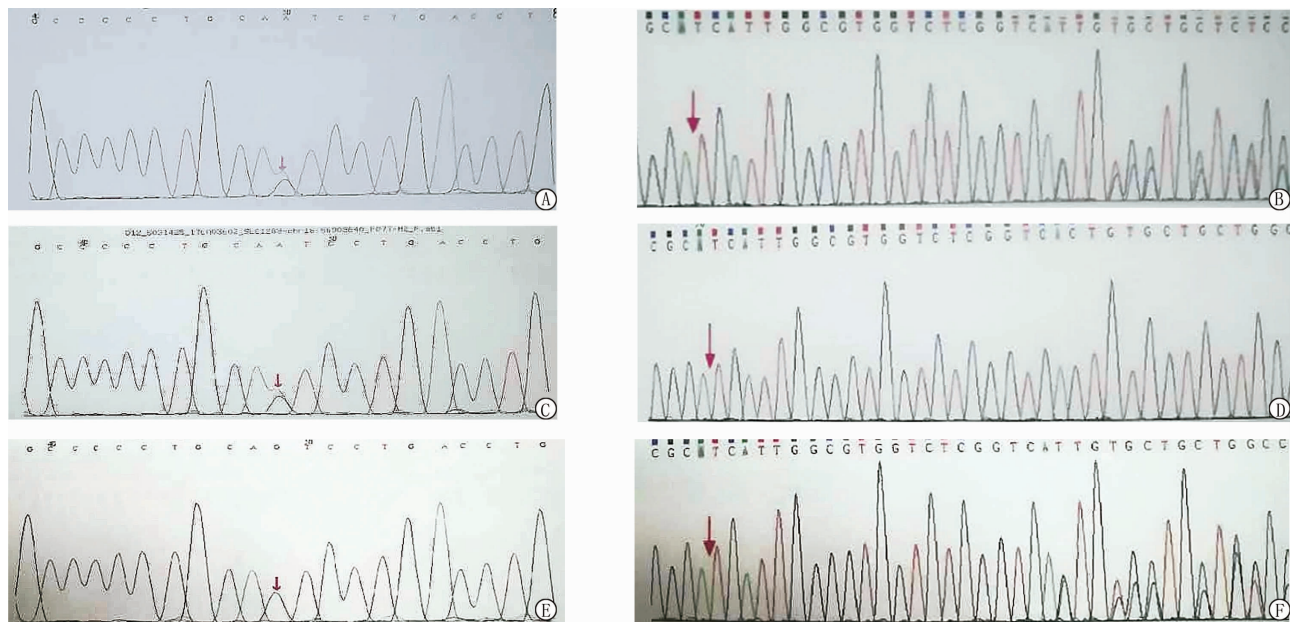
1.2 体格检查 动态监测血压波动在: (95 ~ 100) / (65 ~ 70) mm Hg, 呼吸 23 次/min, 脉搏 102 次/min, 神志清楚, 营养中等, 智力运动发育正常, 呼吸平稳, 口唇红润, 咽无充血, 扁桃体未见肿大, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿罗音, 心腹及神经系统查体无异常, 四肢肌力、肌张力正常, 腱反射正常。

1.3 辅助检查 血常规、肝功能、心肌酶、血糖、乳酸、甲状腺功能、血氨、肾素、醛固酮、血管紧张素、皮质醇、促肾上腺素皮质激素均在正常范围。血钾 2.2 mmol/L, 血镁 0.57 mmol/L, pH 值 7.525, 24 h 尿钾 106.3 mmol/24 h, 24 h 尿钙 0.5 mmol/24 h, 24 h 尿磷 12.7 mmol/24 h。

1.4 基因检测 血样采集送往北京迈基诺医学检验所进行遗传性疾病肾病 panel V2 ~ 4 的检测。在受检者 SLC12A3 基因发现复合杂合核苷酸变异: (1) c. 506-1 G > A (编码区第 506-1 号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变为 splicing, 为剪接突变 (表 1、图 1A)。该突变位点 [以下表、图中标为位点 (1)] 在人群中发生率极低, 在 HGDM 专业版数据库中已经报道与 GS 相关。(2) c. 784_785ins TCA TTG GCG TGG TCT CGG, 导致氨基酸改变为 p. 1262delinsHGVS, 为插入突变 (表 1、图 1B)。该突变位点 [以下表、图中标为位点 (2)] 在人群中发生率极低, 在 HGDM 专业版数据库中未见报道。上述变异均可能导致蛋白质功能受到影响。受检者上述变异分别遗传自父母, 其父母均只携带其中一个杂合变异 (其父见表 1、图 1C ~ 1D; 其母见表 1、图 1E ~ 1F)。

表1 SLC12A3 基因位点突变情况

样品	位置	变异情况	变异类型
受检者	Chr16-56903640	c. 506-1G > A	杂合
受检者	Chr16-56904580-56904581	c. 784_785insTCATTGGCGTGGTCTCGG	杂合
父亲	Chr16-56903640	c. 506-1G > A	杂合
父亲	Chr16-56904580-56904581	c. 784_785insTCATTGGCGTGGTCTCGG	未发现变异
母亲	Chr16-56903640	c. 506-1G > A	未发现变异
母亲	Chr16-56904580-56904581	c. 784_785insTCATTGGCGTGGTCTCGG	杂合



注:A为患儿检测到的SLC12A3基因位点(1)剪接突变,B为患儿SLC12A3基因位点(2)插入突变;C为患儿父亲SLC12A3基因位点(1)突变情况,D为患儿父亲SLC12A3基因位点(2)无变异;E为患儿母亲SLC12A3基因位点(1)无变异;F为患儿母亲SLC12A3基因位点(2)突变情况。

图1 SLC12A3 基因位点突变情况

1.5 治疗及随访 给予口服氧化镁 500 mg/次,每日2次;吡哆美辛 12.0 mg/次,每日1次;螺内酯 20 mg/次,每日3次;氯化钾缓释片早晚 1.0 g,中午 0.5 g 口服治疗。目前患儿口服药物治疗1年5个月,期间动态于门诊随访,现患儿血钾正常,最近复查血钾为 3.84 mmol/L,血镁仍低于正常,最近复查为 0.69 mmol/L,血 pH 值正常,现患儿从口服药物治疗以来可以正常生活学习。现患儿仍在随访中。

2 讨论

Gitelman 等^[1]于1966年首次报道了临床表现与 Bartter 综合征很相似的3例女性患者,但不同于 Bartter 综合征(BS),其3例患者同时伴有低血镁、低尿钙,一直以来,临床学者认为该病是 Bartter 综合征的一种亚型,直到 Simon 等^[4]于1996年通过基因连锁分析,明确了GS的突变基因位于16号染色体上的 SLC12A3 基因,进而证实了GS和BS是两种不同的独立疾病。既往认为GS发病率较低,但随着基因诊断技术的飞速发展,近年来相关研究表明,GS并非罕

见病。欧洲人群的患病率为 1/40 000 ~ 1/4 000^[5],高加索人群的患儿患病率为 1/40 000,而日本人群患病率高达 1/1 000^[6]。目前我国无GS患病率的相关统计数据,Lin 等^[7]于我国健康人群中做过小样本的基因测序研究,结果发现 SLC12A3 的突变频率约为 3%,也可在一定程度上说明中国人群GS的患病率不低。

GS多于青春期或成年人发病,儿童少见。几乎所有的患者均是由低血钾症引起的相关临床表现而就诊,常表现为乏力、肌无力或是软瘫,少数表现为嗜盐、多尿、夜尿增多^[8]。该病患者由于 SLC12A3 基因突变导致 NCCT 结构异常和功能障碍,使远端肾小管重吸收 Na^+ 和 Cl^- 障碍,进而引起肾脏排钠排水增多,进一步引起血容量减少,故在临床上表现为血压偏低或正常,同时可激活 RAAS,醛固酮增多,促进了 Na^+/K^+ 、 Na^+/H^+ 交换,从而使 Na^+ 重吸收增加,而尿 K^+ 和 H^+ 排除增多,故临床上表现为低血钾、尿钾排出增多以及代谢性碱中毒。本例患儿首次就诊原因即为低钾血症引起的乏力和软瘫,同时伴有低血镁、代谢性酸中毒、血压正常等,复合该病常见临床表

现。GS 诊断主要是依据其典型的临床表现,而确诊需依赖基因检测。SLC12A3 基因定位于染色体 16q13,长约 55kb,共含有 26 个独立外显子。人类 SLC12A3 基因 cDNA 已经被克隆,预测该基因编码蛋白共有 1021 个氨基酸残基,包括 12 个跨膜结构域和位于细胞内较长的氨基端和羧基端^[9]。相关研究表明大部分 GS 患者是在 2 个等位基因上有 2 个不同突变的复合杂合子,少数患者仅有一个突变位点^[10]。本例患儿基因检测结果分析到 SLC12A3 基因有 2 个杂合突变,第一个是 c. 506-1G > A(编码区第 506-1 号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤),导致氨基酸改变为 splicing,为剪接突变(表 1、图 1A);该变异不属于多态性位点,在人群中发生率极低,在 HGMD 专业版数据库中已经报道与 GS 相关。经家系验证分析,受检人之父该位点杂合变异,受检人之母该位点无变异。第二个是 c. 784_785ins TCA TTG GCG TGG TCT CGG,导致氨基酸改变为 p. 1262delinsHGVVSV,为插入突变(表 1、图 1B);该变异不属于多态性位点,在人群中发生率极低,在 HGMD 专业版数据库中未见报道,为新发现的突变位点。经家系验证分析,受检人之母该位点杂合变异,受检人之父该位点无变异。

GS 目前尚无法治愈,其主要治疗目标就是改善患者症状,避免患者青少年期生长发育迟缓以及其他严重并发症,从而提高患者生活质量。治疗包括钾镁的补充替代治疗、减少尿钾排出等。其中个体化终身口服补钾和补镁治疗是最重要的治疗方法。建议儿童氯化钾起始量为 $1 \sim 2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,成人为 $\geq 402 \text{ mmol/d}$,分次服用,逐渐增大剂量到耐受量。建议儿童补镁以镁元素计算,儿童 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,成人 300 mg/d ,分 2~4 次餐中口服。必要时可采用静脉补钾补镁。当低钾血症的相关临床征状持续存在,替代治疗不佳或不能耐受时,可考虑加用保钾利尿剂、肾素-血管紧张素抑制剂和或非甾体类抗炎药,也可将上述药物联合使用^[5],联合用药时需警惕低血压发生。相关研究表明,儿童期电解质紊乱可导致 GS 患儿生长发育迟缓和或青春期延迟^[11-12]。所以对于 GS 能够早期识别、早期诊断并早期干预治疗尤为重要。同时长期进行个体化随访管理及宣传教

育是非常必要的。该病病情进展相对缓慢,故预后大多数良好,但如果患者长期得不到有效治疗,亦会有出现慢性肾功能不全或肾衰竭的风险。故提倡患者积极治疗、规范管理、定期随访。

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] 彭晓艳,蒋兰萍,陈丽萌. 正常血镁 Gitelman 综合征的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(12): 941-944.
- [3] 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.
- [4] Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(2): 183-188.
- [5] Blanchard A, Bockenbauer D, de Bolognani D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 24-33.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 王芬,崔云英,李春艳,等. 64 例 Gitelman 综合征患者临床表现和基因突变分析[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(11): 1601-1606.
- [9] Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, et al. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(5): 1019-1026.
- [10] Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4): 693-703.
- [11] Min SR, Cho HS, Hong J, et al. Gitelman syndrome combined with complete growth hormone deficiency[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18(1): 36-39.
- [12] 赵雪,赵英免,王新良,等. 儿童 Gitelman 综合征病例分析[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(8): 972-976.

收稿日期:2020-06-09 修回日期:2020-08-19 编辑:石嘉莹