

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.029

文章编号: 1005-8982(2016)06-0134-05

难治性 Gitelman 综合征 1 例及临床诊疗体会

孙璐¹, 唐咸玉¹, 赵晓华², 范冠杰¹, 危建安¹

(1. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 分析 1 例难治性 Gitelman 综合征的临床特点并总结其诊疗体会。 **方法** 以 1 例 Gitelman 综合征患者为研究对象, 完善相关检验检查以及肾脏病理、SLC12A3 基因分析。 **结果** 该患者青年起病, 临床表现为反复心悸、发作性四肢抽搐、乏力, 检查提示低钾、低镁、代谢性碱中毒, 肾穿病理提示肾小球旁器增生, 基因分析提示 SLC12A3 的复合杂合突变。治疗上予补钾、补镁及保钾, 病情可缓解但易反复。 **结论** 本例患者低钾更难纠正, 极易复发, 临床症状明显, 值得长期关注。

关键词: Gitelman 综合征; 难治性; SLC12A3; 突变

中图分类号: R596.1

文献标识码: B

Experience in clinical diagnosis and treatment of refractory Gitelman syndrome: a case report

Lu Sun¹, Xian-yu Tang¹, Xiao-hua Zhao², Guan-jie Fan¹, Jian-an Wei¹

(1. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of refractory Gitelman syndrome and summarize the experience in diagnosis and treatment. **Methods** A cases of Gitelman syndrome was studied. The relevant examinations, kidney pathology and SLC12A3 gene analysis were completed. **Results** The patient got the disease when he was young. The clinical manifestations included recurrent heart palpitations, seizures, limb convulsions and fatigue. Laboratory examinations revealed low potassium, low magnesium and metabolic alkalosis. Renal pathology showed juxtaglomerular hyperplasia. Gene analysis revealed compound heterozygous mutation of SLC12A3 gene. After supplement of potassium and magnesium, the condition was alleviated but easy to relapse. **Conclusions** Hypokalemia of the patients was difficult to correct and easy to relapse. The patient had obvious clinical symptoms, and was worthy of long-term attention.

Keywords: Gitelman syndrome; refractory; SLC12A3; mutation

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是家族型低钾、低镁血症, 是一种常见染色体显性遗传性疾病, 病因为肾单位远曲小管氯化钠重吸收障碍, 临床特征为严重的高醛固酮血症所致的低血钾性碱中毒, 肾活检常提示肾小球旁细胞增生, 基因测序提示 SLC12A3 存在突变。GS 的发病率较低且临床对其认识不足, 现介绍广东省中医院内分泌科收治的 1 例难治性 GS 患者的临床资料及基因分析, 并参阅国

内外相关文献分析本病的临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般病史

患者男性, 19 岁 (1992 年生), 因“反复心悸, 发作性四肢抽搐, 乏力 3 个月”于 2011 年 8 月入住广东省中医院内分泌科。患者诉起病时活动状态下出现心悸、胸闷头晕, 随后出现肢体抽搐, 不能移动, 外

收稿日期: 2015-10-22

[通信作者] 唐咸玉, E-mail: ahyutang@126.com, Tel: 020-87351238-63521

院查离子: K^+ : 2.88 mmol/L, Mg^{2+} : 0.63 mmol/L, 甲状腺功能: FT_3 : 10.62 pmol/L, TSH: 0.126 mIU/L, 甲状腺抗体两项(aTPO、ATG)正常, 诊断为“低钾, 低镁血症, 甲状腺机能亢进症”, 给予补钾、补镁、补钙、抗甲亢治疗, 症状缓解后出院, 出院后患者停用氯化钾 2~3 d 便出现上述症状, 最多发作 4~5 次/d, 口服氯化钾后约 30 min 可缓解, 因病情反复, 8 月 16 日至本院住院治疗, 经治疗病情可缓解, 但易反复, 后至北京协和医院及再次至本院住院。

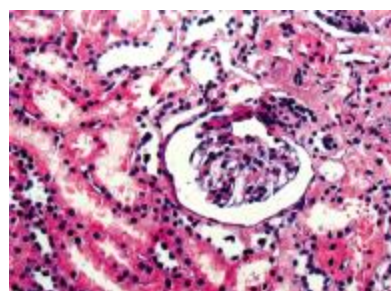
1.2 体格检查及实验室检查

第 1 次就诊: 体重指数 17.90 kg/m², 心率 80 bpm, 血压 110/65 mmHg, 双眼无突出, 甲状腺未扪及肿大, 四肢肌力肌张力正常, 生理反射存在, 病理征未引出。检查提示低血钾、低血镁、代谢性碱中毒(血气分析: pH 7.471, 标准碳酸氢根 29.4 mmol/L, BE-b 5.5 mmol/L)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活(见表 1-3), 血皮质醇、ACTH 浓度及节律正常, 甲状腺功能、甲状腺 ECT、甲状腺彩超未见明显异常, 入院查心电图: 窦性心律, TU 融合。诊断为 Gitelman 综合征。予补钾、补镁及保钾治疗: 氯化钾缓释片 1 g 口服, 3 次/d, 10%氯化钾溶液 10 ml 口服, 3 次/d, 门冬氨酸钾镁 1 片口服, 3 次/d, 螺内酯片 40 mg 口服, 2 次/d。血钾上升至 3.8 mmol/L, 四肢抽搐乏力缓解后出院。

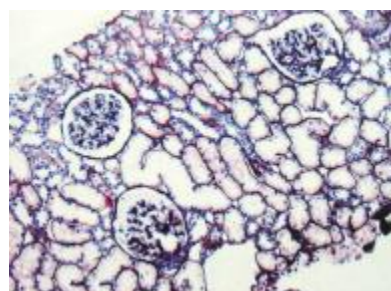
出院后 1 个月, 病情反复, 遂至北京协和医院肾内科住院诊治, 肾穿病理活检提示: 肾小球旁器增生(见图 1), 诊断“低钾血症 Gitelman 综合征”予口服补

钾补镁, 症状仍反复, 多则 3~4 次/周, 病情反复期间也一直服用氯化钾、潘南金、安体舒通等。

第 2 次就诊: 2013 年 3 月患者因症状反复复至本院住院, 体格检查基本同前, 生化及内分泌情况: 低血钾、低血镁、代谢性碱中毒(血气分析: pH 7.441, 标准碳酸氢根 27.1 mmol/L)、高肾素活性及血浆醛固酮水平升高(见表 1-3), 心电图: 窦性心律, 正常心电图。诊断同前, 予氯化钾缓释片 1.5 g 口服, 3 次/d, 10%氯化钾溶液 20 ml 口服, 3 次/d, 门冬氨酸



A



B

A: (HE × 200); B: (PASM × 100)

图 1 肾小球旁器增生

表 1 水电解质及总二氧化碳

组别	血钾 / (mmol/L)	血镁 / (mmol/L)	血钠 / (mmol/L)	血氯 / (mmol/L)	血磷 / (mmol/L)	TCO ₂ / (mmol/L)
第 1 次	2.70 ~ 3.81	0.38 ~ 0.75	136	96.0 ~ 108.0	0.70	33.0 ~ 45.0
第 2 次	3.26 ~ 3.78	0.48 ~ 0.58	136 ~ 142	95.4 ~ 102	1.38 ~ 1.56	26.2 ~ 32.3
正常值	3.50 ~ 5.20	0.65 ~ 1.05	136 ~ 145	96.0 ~ 108.0	0.87 ~ 1.45	23.0 ~ 29.0

表 2 尿电解质

组别	尿钾 / (mmol/24 h)	尿镁 / (mmol/24 h)	尿钠 / (mmol/24 h)	尿氯 / (mmol/24 h)	尿磷 / (mmol/24 h)	尿钙 / (mmol/24 h)
第 1 次	22.52 ~ 77.54	1.92 ~ 7.38	122 ~ 224	135 ~ 197	1.01 ~ 24.33	0.8 ~ 2.1
第 2 次	139.44 ~ 152.76	4.35 ~ 7.78	107 ~ 272	252 ~ 383	14.01 ~ 20.56	1.1 ~ 3.4
正常值	25.00 ~ 100.00	2.50 ~ 8.50	130 ~ 260	170 ~ 255	13.00 ~ 42.00	2.5 ~ 80.0

表 3 肾素活性及血浆醛固酮水平

组别	肾素活性(卧位)/(ng/ml·hr)	醛固酮/(卧位)/(pg/ml)	肾素活性(立位)/(ng/ml·hr)	醛固酮(立位)/(pg/ml)
第 1 次	6.36	224.05	31.18	608.61
第 2 次	9.70	324.91	31.01	1 356.50

钾镁 1 片口服,3 次/d,氨苯蝶啶 25 mg 口服,2 次/d,双氯芬酸钠 75 mg 口服 1 次/d。症状消失,生化指标改善后出院(复查离子 3 项: K^+ :3.78 mmol/L, Cl^- :95.4 mmol/L, Na^+ :136 mmol/L)。

1.3 SLC12A3 基因序列分析

1.3.1 外周血 DNA 提取 抽取患者的外周血,按照试剂盒(TIANGEN DP333-01 北京天根)说明书操作提取基因组 DNA。

1.3.2 引物设计 SLC12A3 基因序列来自国家 Genbank(NG_009386.1),外显子 Exon 6、15、16、17、20、21、24 的扩增引物采用 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/> 在线设计,其余引物参考文献^[4],共设计 23 对引物扩增 SLC12A3 基因全部 26 个外显子,见表 4。引物由国家 Life technologies 公司合成。

1.3.3 PCR 产物扩增 使用 TAKARA 的 Prime STAR Max Premix(2M)进行聚合酶链式反应(Poly-

merase Chain Reaction,PCR)扩增,其包含的 Prime STAR Max DNA Polymerase 具高保真性,正反向引物终浓度为 0.25 μ mol。循环条件:98℃ 10s 预变性;98℃ 10 s,56~66℃ 5 s,72℃ 30 s,35 个循环;72℃延伸 5 min,在 PCR 仪(veriti,ABI)上完成。

1.3.4 PCR 产物纯化和测序 PCR 产物用琼脂糖凝胶电泳方法切胶纯化,在 ABI Genetic Analyzer (3130xl,Applied Biosystems)使用 PCR 扩增的正反向引物进行双向测序。

1.3.5 DNA 测序结果分析 用 <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> 的在线软件,将测序结果与 NCBI Reference Sequence of SLC12A3(NG_009386.1)进行比对。

结果显示,患者 SLC12A3 基因编码区(CDS)exon10 和 exon15 各有 1 个氨基酸(aa)的杂合突变,分别为 exon10 的 439th aa G(S)和 exon15 的 615th aa S(L)。见图 2。

表 4 SLC12A3 基因序列分析的引物和扩增条件

外显子	正向引物	反向引物	退火/℃	长度/kD
1	AACTCCTTCTTGGGTCCTGG	TTGGGTTGCTAGTGATTGGC	64	783
2	CCTACCTGCCTGACTTGTGG	GAGGAGAAAAACACATTACGG	58	438
3	CTGAAGTGGGTGAAGAAGGG	GACTGAACCAAGGAGGAGAA	56	366
4/5	GGTGAATGAGTAGGCAAACTGG	GGGACTTGTGGGAAAGCAAT	60	765
6	CCAGCCAACCGACTCATCTG	CTTCTCCACGTGACCACCTC	64	740
7/8	GCGGTCTTGTTCACTGCTATA	GCCATTCTGTGGTGTCCTC	62	845
9	CCGACCCGTGATCTTGTT	TCCTTGGTGAAATAGGGAAAA	62	734
10/11	AATGCCTGCTCGTAGGTTATTG	GATGGATGGCTTCGGGTAGAG	60	1048
12	CCACCATTCAAGCTCTACCC	GGCACTATTGCTCCATTCT	66	1002
13	GTTTACAAGACACCATCCCTTTG	CCGCTACCACATCTGGCTAAT	66	623
14	GGAGCTGGTGCTGTGCTGA	CACATTGGGAGGGATAAAGG	64	585
15	AACTTTTCAACGTGCAGCCA	CACCTCAACACCAAAGCACG	60	739
16	CCACACCACCATTCAGGGA	AGAAAAGAGGCAGGGCAGCT	60	499
17	GGGCAAAAGAAAAGGGCA	AGCAAAAGGGGCTTAAGCAA	58	369
18	CATCAGTCATCTTTCTCCCAATA	CACAGTCTCCACTGCTCCCTA	64	737
19	GAGAACAGAAAGGGCGTGTA	AAACTGATGGGCTCTAAGGGA	60	348
20	GGTCCGTTCAATTTGTGCCATT	CCTCGACCAAGTTCCCAAGT	56	742
21	GGTGGGATTTCTTCGTCCT	CTGATCCAAGGGGGTCACTG	58	497
22	GTTTGCTAATGGCAGAGCGG	GAGCTAAGATGACACTGGTCCCT	62	258
23	CCGTTTCACTTGTCATCATCT	ACATCTAGGAAGGGCTTGGAG	62	681
24	GGCCTTCCCCACCCATTATT	GAACGACTGTGGCTTGAGGA	60	709
25	TTGGAGGAGGTGAGCTTGGTG	CGTGGGTCCAGTAGGAACAGC	66	734
26	GTCCATTCTGGGTCAGGTTTG	TGCAGCTCCATCTGCTATTTTC	62	546

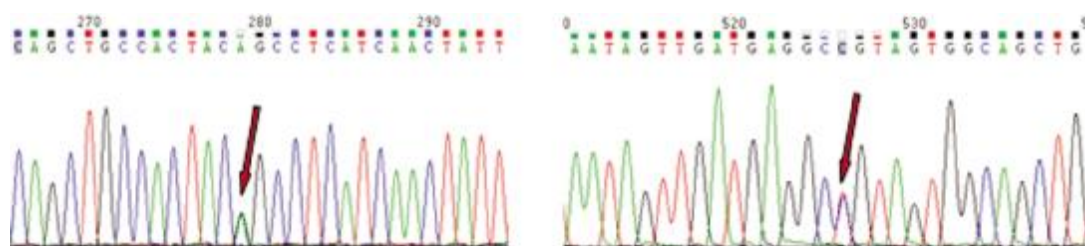


图 2 患者基因测序突变序列图

2 文献复习

目前国内报道^[2-22]GS 病例 108 例。其中,男性 70 例,女性 38 例,实验室检查均表现为低血钾、代谢性碱中毒,卧立位醛固酮试验显示,血肾素活性、醛固酮明显升高,而血压正常;血尿电解质检查显示尿钾排出增加、高尿镁、低尿钙;14 例肾脏病理表现为肾小球旁细胞增生,45 例基因测序提示致病基因 SLC12A3 上存在突变,20 例患者合并自身免疫性甲状腺疾病,2 例合并胰岛素抵抗。患者经不同时间的补钾、补镁、保钾治疗后,血钾水平平均正常或接近正常,症状均得以缓解。

3 讨论

3.1 发病机制

Gitelman 综合征(GS)的发病基础是由于编码噻嗪类利尿剂敏感的钠氯共同转运体(Na-Cl cotransporter, NCCT)的 SLC12A3 基因突变,导致其编码的表达于远曲小管上皮细胞的 NCCT 结构和(或)功能障碍,后者引起的远曲小管的钠氯重吸收的障碍导致低血容量,常表现为正常或偏低的血压,并可能激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS),醛固酮敏感的上皮钠通道重吸收钠离子增加,而管腔负电势的增加促进了钾离子和氢离子的分泌,导致低血钾和代谢性碱中毒。

3.2 临床表现及诊断

GS 通常发病年龄晚,多在青春后期或成年后起病,GS 患者多表现为四肢及全身乏力、麻木,肌肉痉挛、手足抽搐,有时仅有夜尿次数增加,生长发育一般不受影响。GS 作为常染色体隐性遗传病,理论上其发生与性别无关,然而本文发现国内报道的 GS 病例,男性明显多于女性(70:38),本例患者的姐姐未见发病,否认 GS 家族史。

GS 的诊断是基于多样性的临床症状及生化检验异常。肾脏穿刺活检及基因分析结果可辅助确诊该病。本例患者的基因检测提示 SLC12A3 存在突

变,若完善家系的基因测序,更有助于全面了解病情。

3.3 本例患者诊治思路

本例患者为男性,青年发病,初始症状表现为肌无力、易疲乏、反复心悸、抽搐,生化检测中明显的低钾、低镁血症,代谢性碱中毒,血压正常或偏低,进行 24 h 尿钾、尿钙等电解质的检测,结果显示尿钾排泄增多,伴低尿钙,肾素、醛固酮水平升高,由此需考虑 GS 的可能。肾脏病理活检,其病理特征为肾小球旁器增生,基因分析提示 SLC12A3 基因编码区(CDS) exon10 和 exon15 各有 1 个氨基酸(aa)的杂合突变,可明确诊断为 GS。依据文献检索,此前含有 439th aa G(S)突变的 GS 患者仅有 1 例^[23],关于 615th aa S(/L)突变的 GS 病例已有 2 报道^[24-25],但携带 slc12a3 基因 439th aa G(S)杂合突变和 615th aa S(/L)杂合突变的复合杂合突变病例还是首次报道。

该患者外院诊断为甲状腺机能亢进症,入院后完善相关检查此诊断不成立,根据国内文献报道^[26],GS 患者可部分伴发自身免疫甲状腺疾病。甲状腺机能亢进症可能导致甲状腺毒性周期性麻痹,尤其在亚洲人群中,GS 与甲状腺功能亢进相似的临床表现可能对两种疾病的鉴别造成困难,最终导致误诊。

目前 GS 的治疗主要是减轻临床症状,纠正电解质和代谢紊乱。所有患者均推荐高钠及高钾饮食。通常低血镁较难纠正,同时镁剂腹泻及呕吐等消化道不良反应限制了其应用^[26]。目前国内大多数采用门冬氨酸钾镁片,对于补镁后,仍无法纠正低钾症状的患者,治疗以补钾、保钾为主,还可选用醛固酮受体阻断剂如安体舒通、远曲小管氯化钠转运阻滞剂如氨苯蝶啶以及血管紧张素转换酶、血管紧张素受体拮抗剂等,但运用以上药物需注意监测血压,避免低血压。

就本例 GS 患者而言,予口服补钾 10.5 g/d,门冬氨酸钾镁 3 片/d,氨苯蝶啶 50 mg/d,双氯芬酸钠 75 mg/d,治疗后复查 K⁺:3.78 mmol/L,四肢无抽搐发作而出院。患者目前服用氯化钾缓释片 9.0 g/d,门冬

氨酸钾镁 9 片/d,螺内酯 20 mg/d,氨苯蝶啶 50 mg/d,长期随访该患者发现,在规范服用以上药物的情况下,约 2~3 个月便有四肢抽搐发作,需至当地医院静滴氯化钾约 2 g 连续 4~5 d,症状可缓解。与文献报道比较,本例患者低钾更难纠正,极易复发,临床症状明显,除与性别因素相关外,SLC12A3 基因 439th aa G(S)和 615th aa S(L)的复合杂合突变可能是该患者病情难治的原因。

GS 具有高度的遗传异质性和表型多样性,临床医生应提高对 GS 的认识,提高诊断及治疗 GS 水平。对于本例患者仍需要长期随访观察,了解其规律,调整药物。

参 考 文 献:

- [1] 邵乐平,任红,王伟铭,等. Gitelman 综合征 SLC12A3 基因突变研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(6): 351-356.
- [2] 陶红,戴为信,陆召麟,等. Gitelman 综合征 - 附二例报道[J]. 中华内分泌杂志, 2003, 19(4): 279-281.
- [3] 曲玲,张婷婷,母义明. 17 例 Gitelman 综合征临床分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(3): 432-433.
- [4] 于迎,冯晓蓓,孟晓慧,等. 遗传性低钾失盐性肾小管病临床分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 141-143.
- [5] 冉兴无,王椿,代芳,等. 表现为严重低钙血症周期性麻痹的 Gitelman 氏综合征[J]. 四川大学学报, 2005, 36(4): 583-587.
- [6] 贺雅毅,施秉银,吴晓燕,等. Gitelman 综合征并发甲状腺功能亢进及 IgA 肾病一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(1): 70-72.
- [7] 陈清石,温俊平,李连涛,等. Gitelman 综合征二例[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(2): 70-72.
- [8] 嵇水玉,赵湘. 桥本甲状腺炎并发 Gitelman 综合征一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(1): 76-78.
- [9] 熊燕,赖晓阳. Gitelman 综合征伴甲状旁腺机能减退症 1 例报告[J]. 山东医药, 2009, 49(33): 117-118.
- [10] 张真稳,朱妍,王艳,等. 甲状腺功能亢进症合并 Gitelman 综合征一例[J]. 中国医生进修杂志, 2010, 33(28): 76-78.
- [11] 屈晶晶,黄爽,古力克孜·依明,等. Gitelman 综合征基因诊断一例[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(10): 885-886.
- [12] 董晖,郎艳华,邵泽平,等. Gitelman 综合征合并甲状腺疾病: 两例患者 SLC12A3 基因分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(5): 395-397.
- [13] 胡咏新,刘超,褚晓秋,等. Gitelman 综合征二例诊疗体会[J]. 江苏医药, 2013, 39(15): 1851-1853.
- [14] 林伟,张小凯,黄惠彬,等. Gitelman 综合征的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(12): 1028-1030.
- [15] 杨国庆,赵蕾,席文琪,等. Gitelman 综合征 9 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 650-652.
- [16] 许馨予,孙敏,刘晓云. Gitelman 综合征伴自身免疫甲状腺疾病的临床特点与基因型分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(1): 50-53.
- [17] 肖新华,廖二元,张红,等. Gitelman 综合征伴 Graves 病一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(1): 91-92.
- [18] 秦岭,邵乐平,任红,等. Gitelman 综合征的对表型的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(7): 532-533.
- [19] 赵蔚菁,陈海冰,包玉倩. Gitelman 综合征一例并文献复习[J]. 上海医学, 2012, 35(1): 74-76.
- [20] 吕培培,杜培洁,李淑英. Gitelman 综合征的临床特点分析[J]. 山东医药, 2015, 55(9): 86-87.
- [21] 卢婉,郭颖,倪昶. 青少年 Gitelman 综合征一例的临床表现及基因诊断分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 438-440.
- [22] 曾德望,李红艳. Gitelman 综合征合并蛋白尿 1 例[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(4): 416.

(张西倩 编辑)