

其他内分泌疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001906

正常血镁 Gitelman 综合征 1 例报告

邢倩,高梦娇,李静,高云,杨郁,李昌臣,杜建玲

(大连医科大学附属第一医院内分泌科,大连 116011)

A case report of Gitelman syndrome with normal serum magnesium

Xing Qian, Gao Mengjiao, Li Jing, Gao Yun, Yang Yu, Li Changchen, Du Jianling

(Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University)

【中图分类号】R589.4

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-10-29

Gitelman综合征(Gitelman Syndrome, GS, OMIM #263800)由 Gitelman 等^[1]于 1966 年首次报告,是一种罕见的常染色体隐性遗传肾小管失盐性疾病。GS 是由编码噻嗪类利尿剂敏感的 Na^+-Cl^- 共转运体 (Thiazide-sensitive Na^+-Cl^- cotransporter, NCCT) 的 *SLC12A3* 基因 (HGNC:10912) 突变失活引起。GS 人群的患病率为 1/40000~10/40000^[2], 亚洲人群的患病率可能更高, 日本人中 GS 患病率可高达 10.3/10 万^[3]。既往认为中国人 GS 发病率较低, 可能与对该疾病的认识不足及基因诊断技术应用少有关。Lin^[4]及邵乐平^[5]等在健康中国人中发现 *SLC12A3* 基因的突变频率约为 3%。人群中约 1% 为携带者, 说明 GS 的患病率并不低, 可能存在许多尚未诊断的 GS。典型 GS 病例具有“五低一高”的临床表现, 即低钾血症、低氯性代谢性碱中毒、低镁血症、低尿钙、血压正常或偏低、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活。但是, 部分患者仅有部分典型表现, 进行 *SLC12A3* 基因检测有助于确诊。

1 病例资料

1.1 病史及体格检查

病史:男,54岁,因反复发作性乏力13年,再发1个月于2018年8月23日入院。自13年前无明显诱因出现突发双下肢无力,休息后缓解,其后反复发作,乏力多于晨起、活动后加重,每次发作持续时间数分钟至数小时不等,发作时均无明显诱因,与饮食、环境无明显关系。曾于发作时发现血钾2.8 mmol/L,静脉补钾后好转。为求进一步诊治入院。病来

饮食可,无恶心呕吐,无慢性腹泻,无多尿、夜尿增多。无长期应用利尿剂、缓泻剂史,无长期呕吐、腹泻史,无酒精、药物成瘾史。糖尿病病史13年,阿卡波糖50 mg三餐中口服,血糖控制满意,未曾应用胰岛素。家族成员均无低钾血症病史。

体格检查:体温36.5℃,脉搏78次/min,呼吸16次/min,血压120/80 mmHg,身高172 cm,体质量75 kg,体质指数 (body mass index, BMI) 23.35 kg/m²。记忆力无减退,体型正常。无突眼,甲状腺不大。无满月脸,水牛背。心肺腹查体未见明显异常。肌力5级,肌容积、肌张力正常,双侧肱二头肌、肱三头肌、桡骨膜、膝反射、跟腱反射正常。

1.2 实验室检查

1.2.1 生化检查 生化检查提示低血钾2.8~3.1 mmol/L,24 h尿钾升高41.73 mmol/L,低尿钙0.037 mmol/L,血镁(0.87 mmol/L)及血氯(103 mmol/L)正常。采用简化的氯离子清除试验^[6],计算氯离子排泄分数 (FE_{Cl}) = (尿氯 mmol/L × 肌酐 mmol/L) / (血氯 mmol/L × 尿肌酐 mmol/L)^[3], FE_{Cl} 基础值2次均值0.66% > 0.5%,口服双氢克尿噻 (Hydrochlorothiazide, HCT) 50 mg后30、60、90、120、150、180 min 氯离子清除率变化 ($\Delta \text{FE}_{\text{Cl}}$) 分别为0.85%、2.47%、2.76%、3.17%、3.10%、2.88%,后3个时点 $\Delta \text{FE}_{\text{Cl}}$ 均大于2.86%。

1.2.2 激素及相关抗体测定 立位 RAAS 及垂体-靶腺轴相关激素测定结果见表1。血浆直接肾素浓度 (direct renin concentration, DRC)、血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 II (angiotensin II, A II)、醛固酮 (aldosterone, Ald) 均增高; 甲状腺相关激素: 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT_3) 及游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4) 水平正常, 甲状腺相关抗体: 促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibodies, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, TgAb) 均正常; 垂体-性腺轴激素包括黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成素 (folli-

作者介绍:邢倩, Email: xingqiandl@163.com,

研究方向: 自身免疫性甲状腺疾病发病机制、甲状腺激素的作用。

通信作者:杜建玲, Email: dujianlingen@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20181105.0844.008.html>
(2018-11-06)

cle-stimulating hormone, FSH)、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E₂)均正常。垂体-肾上腺轴激素包括促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇(cortisol, Cor)均正常。

表 1 患者血清或血浆激素及相关抗体检验结果

检验项目	病例	参考范围
DRC立位(μIU/mL)	30.95	4.4~46.1
PRA 立位[ng/(mL·h)]	7.69	0.93~6.56
A II 立位(pg/mL)	92.28	55.30~115.30
Ald 立位(pg/mL)	100.14	34.70~275.00
TSH(μIU/mL)	2.733	0.38~4.34
FT ₃ (pmol/L)	5.36	2.77~6.31
FT ₄ (pmol/L)	14.33	10.45~24.38
TRAb(IU/L)	<0.30	0~1.75
TPOAb(IU/mL)	<28	0~60
TgAb(IU/mL)	<15	0~60
ACTH(pg/mL)	23.54	7.2~63.3
Cor(nmol/L)	624.17	118.6~618.0
LH(mIU/mL)	8.11	1.24~8.62
FSH(mIU/mL)	7.84	1.27~19.26
T(ng/mL)	3.49	1.75~7.81
E ₂ (pg/mL)	55	20~47

注:DRC:血浆直接肾素浓度;PRA:血浆肾素活性;A II:血管紧张素 II;Ald:醛固酮。

1.2.3 影像学检查 肾脏彩超、甲状腺彩超、头颅 CT 及双侧肾上腺 CT 均未见明显异常。

1.2.4 基因检测 方法:外周血 5 mL,加入 5%的 EDTA 0.5 mL 抗凝,应用过柱法提取外周血 DNA,进行 PCR 产物纯化,对 *SLC12A3*、*CLCNKB*、*CLCNKA*、*SLC12A1*、*KCNJI*、*BSND* 基因外显子编码区及外显子-内含子交界处直接测序(沈阳金域医学检验所)。结果:*SLC12A3*(16q13|MN_000339.2)1 个致病性杂合突变,位于第 1 号外显子,cDNA 第 179 位碱基由胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T),即 c.179C>T,其所编码蛋白的第 60 位氨基酸由苏氨酸(Threonine, Thr)变成蛋氨酸(Methionine, Met),即苏氨酸 60 蛋氨酸(Thu60Met, T60M)。

1.3 诊断

患者具有相应临床表现,存在低血钾、低尿钙、PRA 增高、血压正常、FE_{Ca} 升高,虽无低血镁、低氯性代谢性碱中毒,HCT 后 ΔFE_{Ca}>2.86%,但是基因检测结果示 *SLC12A3* 基因 T60M 突变,*CLCNKB*、*CLCNKA*、*SLC12A1*、*KCNJI*、*BSND* 基因无突变,按照 2017 年改善全球肾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcome, KDIGO)GS 争议会议共识推荐^[2],GS 诊断明确。

1.4 治疗及转归

予氯化钾缓释片 1 g/次,3 次/d 口服,患者乏力、头晕、四肢麻木症状逐渐好转,监测血钾逐渐上升至 3.80 mmol/L 出院。

2 讨论

SLC12A3 基因突变引起蛋白合成或修饰障碍、蛋白的清除或降解加快、蛋白插入浆膜过程受阻、协调转运蛋白功能障碍等,最终导致 NCCT 失活。引起远端肾小管(distal convoluted tubule, DCT)钠及氯离子重吸收障碍,肾脏排钠排水增多,血容量减少,故血压正常或偏低,并进而可能激活 RAAS, PRA 及醛固酮增多,出现低血钾和代谢性碱中毒。GS 患者中有低钾血症,其相关临床表现,如乏力、肌无力或软瘫往往是 GS 的就诊原因。除外使用降低血钾类药物血清钾<3.5 mmol/L,同时伴高尿钾,尿钾/尿肌酐比值>2.0 或 24 h 尿钾浓度>25 mmol/L。有研究显示近一半未经治疗的 GS 患者动脉血 pH>7.45,表现为失代偿性代谢性碱中毒^[7]。位于 DCT 顶端膜上的 V5 型瞬时受体电位通道蛋白(transient receptor potential channel melastatin subtype 5, TRPV5)是 Ca²⁺吸收通道,肾小管腔中尿 Ca²⁺经 TRPV5 进入肾小管细胞内,与钙结合蛋白(calbindin-D28k)结合后,经基底膜上的 Ca²⁺/Na⁺交换器和 Ca²⁺-ATP 酶重吸收入血^[8-9]。Loffing 等^[10]发现 TRPV5 和 Calbindin-D28k 在缺乏 NCCT 表达的小鼠的 DCT 上呈高表达状态。故 GS 可能是通过这种机制增加 Ca²⁺的重吸收,从而引起尿钙减少。本文患者以肌无力等低钾血症为首发症状而就诊,检验结果均提示低血钾伴尿钾排出增多、低尿钙,经过补钾治疗,仅为轻度代偿代谢性碱中毒。

83.3%的 GS 患者存在低镁血症,仅有少数 GS 患者血镁正常,正常血镁可能是 GS 的一种亚型。研究报告 GS 中正常血镁患者的比例为 8%~22%^[11-15]。GS 低血镁发生机制尚不清楚,可能与 DCT 顶端膜上的 Mg²⁺ M6 型瞬时受体电位通道蛋白(TRPM6)表达下调有关,致肾脏排镁增多;同时,肠道 TRPM6 表达亦下调,Mg²⁺在肠道吸收减少,最终血镁下降^[11-12]。正常血镁的 GS 患者往往与 Bartter 综合征(Bartter syndrome, BS)难以鉴别,需经基因诊断确诊。Jiang 等^[11]观察了 25 例 GS 患者,发现正常血镁者(7/25)血钾相比低镁血症者(18/25)略高。因低镁血症可诱发血钾进一步降低,所以与存在低镁血症的 GS 患者相比,正常血镁 GS 者低钾血症、低氯性代谢性碱中毒及 RAAS 激活程度较轻。本例患者代谢紊乱轻,血钾多在 3.0 mmol/L 以上,仅予氯化钾片 3 g/d 血钾即可恢复正常,血氯基本正常,HCO₃⁻轻度升高,血 pH 正常。

GS 患者经肾脏排氯增多而引起低氯血症,表现为 FE_{Cl}>0.5%。GS 受累的通道蛋白 NCCT 是噻嗪类利尿剂 HCT 的作用位点,应用 HCT 后氯离子清除影响不大。而 BS 病变部位在髓襻升支粗段,为速尿作用位点,应用速尿后氯离子排泄不增加。故该试验可用于鉴别 GS 和 BS。按照基因检测作为金标准确诊的 GS 患者测定 FE_{Cl},HCT 试验后 ΔFE_{Cl}<2.86%用于诊断 GS 的 ROC 曲线下面积为 0.987(95%CI=0.963~1.000,P=0.000),诊断 GS 的灵敏度为 95.7%,特异度为 95.8%,故以 ΔFE_{Cl}<2.86%为依据诊断 GS 与基因诊断一致性较

好^[6]。本例患者基础 FECl 为 0.66%,符合 GS,但口服 HCT 后 $\Delta\text{FE}_{\text{Cl}} > 2.86\%$,GS 诊断困难,无法与 BS 鉴别,此时必需进行基因检测以明确诊断。

GS 的确诊标准是 *SLC12A3* 基因中发现致病性突变。10%为纯合突变,45%为复合杂合突变,30%为单纯杂合突变,18%~40%可疑 GS 患者仅携带一个 *SLC12A3* 突变基因。*SLC12A3* 基因突变包括错义突变、剪切突变、无义突变、移码突变等,其中以错义突变最常见,占 60%以上,突变位点遍及整个转运体蛋白^[17]。至今,已报告 400 余个 GS 致病突变位点。不同人群 GS 突变位点不尽相同,欧洲患者以 IVS9+1G>T 剪切突变多见^[18],亚裔人群以 T60M 突变多见,中国人群 GS 除 T60M 外,天冬氨酸 486 天冬酰胺 (Asp486Asn, D486N) 突变亦较多见。童安莉等^[19]对北京协和医院 42 例 GS 患者进行基因检测,共发现 81 个突变基因,其中 D486N (19.7%, 16/81) 为热点突变,31%的患者 (13/42) 携带此基因。该研究组另一项调查发现 64 例 GS 患者中 40 例为复合杂合突变,10 例为单杂合突变,9 例为多杂合突变,5 例为纯合突变, D486N 见于 25% 患者 (16/64)^[20]。上海瑞金医院检测的 160 余例 GS 患者中 T60M (26.5%) 更为多见,其次是 D486N (11.5%) 位点突变^[21]。GS 以常染色体隐性方式遗传,患者父母往往均携带致病性变异,携带者父母每次生育的子女均有 25% 的概率成为患者,故对已确诊的 GS 患者行详细的家系调查及基因检测对于早诊断、早治疗是十分有必要的。对于有基因突变尚无临床症状的个体,可不予药物治疗,每年监测血电解质 1~2 次。本例患者为常见的 *SLC12A3* 基因 1 号外显子突变致 T60M,其父母均已过世,共有兄弟姊妹 9 人,均无低钾血症表现,应对其行基因检测以发现 T60M 突变者,予密切随诊观察。

GS 目前尚无治愈方法,其治疗目标主要是纠正电解质紊乱。目前最重要的干预方法是钾、镁替代治疗。当替代治疗后低钾血症难以纠正时,可考虑单用或联合应用醛固酮拮抗剂 (螺内酯或依普利酮)、肾素-血管紧张素抑制剂或非甾体抗炎药 (NSAID),联合用药时需警惕低血压。本例患者仅予氯化钾口服即可纠正低钾血症,无须应用保钾利尿剂及其他药物,注意长期随访,及时调整治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Trans Assoc Am Physicians, 1966, 79(2): 221-235.
- [2] Blanchard A, Bockenhauer D, 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.
- [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] 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.
- [5] 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.
- [6] 蒋兰萍. Gitelman 综合征诊断方法的建立及维生素 D 阻断其肾素活化机制初探[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [7] 马骏, 任红, 谢静远, 等. Gitelman 综合征 47 例临床特征分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 273-276.
- [8] Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. Regulation of the epithelial calcium channel TRPV5 by extracellular factors[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16(4): 319-324.
- [9] Markadieu N, Bindels RJ, Hoenderop JG. The renal connecting tubule: resolved and unresolved issues in Ca^{2+} transport[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(1): 1-4.
- [10] Loffing J, Vallon V, Loffing-Cueni D, et al. Altered renal distal tubule structure and renal Na^{+} and Ca^{2+} handling in a mouse model for Gitelman's syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(9): 2276-2288.
- [11] Jiang L, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium[J]. Am J Nephrol, 2014, 39(4): 357-366.
- [12] Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, et al. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia[J]. J Clin Invest, 2005, 115(6): 1651-1658.
- [13] 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): E1478-1482.
- [14] Liu T, Wang C, Lu J, et al. Genotype/phenotype analysis in 67 Chinese patients with Gitelman's syndrome[J]. Am J Nephrol, 2016, 44(2): 159-168.
- [15] Wang F, Shi C, Cui Y, et al. Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(2): 293-299.
- [16] Peng X, Jiang L, Yuan T, et al. Value of chloride clearance test in differential diagnosis of gitelman syndrome[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2016, 38(3): 275-282.
- [17] Luo J, Yang X, Liang J, et al. A pedigree analysis of two homozygous mutant Gitelman syndrome case[J]. Endocr J, 2015, 62(1): 29-36.
- [18] Bouwer ST, Coto E, Santos F, et al. The Gitelman syndrome mutation, IVS9+1G>T, is common across Europe[J]. Kidney Int, 2007, 72(7): 898.
- [19] 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.
- [20] Wang F, Shi C, Cui Y, et al. Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(2): 293-299.
- [21] 陈楠. Gitelman 综合征: 早期诊断, 早期治疗[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9): 639-640.

(责任编辑: 唐秋姗)