

## ·病例报道·

## 全科就诊的1例Gitelman综合征患者诊疗体会

付裕 张雪峰

Gitelman综合征是常染色体隐性遗传的肾小管疾病,又称为家族性低钾-低镁血症<sup>[1]</sup>。欧洲人患病率约为1/40 000<sup>[2]</sup>,我国人口患病率鲜有报道,但有研究表明亚洲人的发病率可能更高<sup>[3]</sup>。该病最常见的临床症状是四肢无力和麻木,严重患者也可出现肌肉痉挛、肢体抽搐、烦渴、夜尿增多、胸闷、心悸和呼吸困难等,主要临床特征为低血钾、低血镁、碱中毒、低尿钙、肾素-血管紧张素水平升高而血压正常或偏低<sup>[4]</sup>。该病不常见,因此在临床上容易误诊漏诊,本文报道1例全科就诊的Gitelman综合征患者,旨在提高全科临床医师对本疾病的认识。

## 1 临床资料

患者,女性,56岁,因“反复乏力2年,再发加重5 d”收住入院。患者2年前开始无明显诱因下出现全身乏力,至当地医院就诊,考虑“低钾血症”,予补钾治疗后好转;2年来乏力症状反复出现,未重视未治疗;5 d前感冒后自觉乏力症状较前加重,双下肢为主,感烦渴、胸闷、心悸等,至当地医院就诊,查血钾2.58 mmol/L,予静脉及口服补钾治疗2 d,复测血钾2.48 mmol/L,仍有乏力症状,故来我院进一步诊治。既往体健,否认慢性腹泻病史,否认有利尿剂、激素等药物服用史,饮食及睡眠可,无烟酒等不良嗜好;育有1子,体健;家中母亲及哥哥有“低钾血症”病史。查体:体温36.9℃,血压103/68 mmHg,脉搏78次/分,呼吸20次/分,心肺腹(-),四肢肌力、肌张力正常,腱反射正常,双侧巴氏征阴性,双下肢无浮肿。辅助检查:血气分析:标准碳酸氢根浓度28.1 mmol/L,标准剩余碱4.1 mmol/L,实际剩余碱4.1 mmol/L, pH7.46;生化分析:钾3.04 mmol/L,总钙1.87 mmol/L,镁0.37 mmol/L;高血压三项:血管紧张素I(卧

位)0.76 ng/ml,血浆肾素活性2.46 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,血管紧张素II 95.88 pg/ml;醛固酮测定(卧位)208.02 pg/ml;24 h尿电解质:钾28.14 mmol/L,钠112.7 mmol/L,氯119.7 mmol/L,总钙0.16 mmol/L,24 h尿量1 500 ml,24 h尿钾42.21 mmol,24 h尿钠169.1 mmol,24 h尿氯179.6 mmol,24 h尿钙0.24 mmol。血常规、肝肾功能、血糖、血脂、甲状腺功能、心肌酶谱、肿瘤标记物、风湿免疫指标、生殖激素水平等均正常。常规心电图:1、窦性心律;2、ST改变(V<sub>4</sub>、V<sub>5</sub>、V<sub>6</sub>水平下移0.05 mV)。彩超:肝、胆、胰、脾、肾未见异常;双侧甲状腺、甲状旁腺未见异常;双侧颈动脉、双侧肾动脉、四肢血管彩超未见异常。胸部及肾上腺CT未见异常。入院诊断:低钾血症。治疗:入院后予静脉及口服补钾,每日补钾6~9 g,门冬氨酸钾镁片补镁(每片含门冬氨酸钾0.158 g,门冬氨酸镁0.14 g)2片/次,3次/日;入院5 d后复测血钾3.79 mmol/L,血镁0.46 mmol/L,乏力症状改善、无烦渴后出院。出院后门诊口服氯化钾颗粒1.57 g/次,2次/日,门冬氨酸钾镁片2片/次,3次/日。出院后每周来门诊复测电解质,血钾波动在3.22~4.13 mmol/L之间,血镁波动在0.41~0.46 mmol/L之间;对受检者基因组DNA中共约20 000个基因的外显子及±10bp内含子区域进行了高通量测序和分析,检出与受检者临床信息相关的SLC12A3基因2种致病性变异(见表1、封三图4);确诊Gitelman综合征后门诊转至肾内科专科治疗。

表1 患者基因检测结果

基因	染色体位置	转录本号	核苷酸改变	合子性
SLC12A3	chr16:568 99326	NM_00033 9.3	c.179C>T (p.Thr60Met)	杂合
SLC12A3	chr16:569 28555	NM_00033 9.3	c.2660+1G>A	杂合

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.004.025

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第二医院全科医学科

## 2 讨论

1966年, Gitelman首先报告了3例临床表现为低钾、低镁、低尿钙、代谢性碱中毒的临床患者,命名为Gitelman综合征<sup>[5]</sup>。实验室检查具有以下特点:①低血钾、高尿钾、代谢性碱中毒;②低血镁、高尿镁;③血浆肾素-血管紧张素水平升高;④血压正常或偏低;⑤低尿钙;⑥肾脏超声检查正常。Gitelman综合征的明确诊断取决于 *SLC12A3* 中双等位基因失活变异的基因检测<sup>[6]</sup>。

乏力是全科医生临床诊疗的常见未分化疾病,本例患者乏力是明确的低钾血症引起,但患者无利尿剂、激素、复方甘草酸苷片等易引起低钾药物服用史,无慢性呕吐、腹泻病史,不挑食、胃纳佳,当地医院补钾效果欠佳,此时寻找低钾血症病因至关重要;仔细询问病史后得知患者有家族性低钾血症病史,通过患者入院后辅助检查,有低血钾、低血镁、碱中毒、血浆肾素及醛固酮增高、血压正常等特征,查阅文献后考虑符合Gitelman综合征表现,故进一步完善了基因检测,发现 *SLC12A3* 基因变异,进而明确了诊断。

1996年, Simon等<sup>[7]</sup>克隆了 *SLC12A3* 的cDNA,其编码产物为位于肾脏远曲小管上的钠-氯共同转运体 ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  cotransporter, NCCT), 并认为 *SLC12A3* 基因突变是Gitelman综合征的致病原因。生理情况下,通道蛋白NCCT是机体维持水、电解质平衡的一道重要防线,但 *SLC12A3* 基因变异导致NCCT结构和功能障碍时,远曲小管中  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  的再吸收减少,继而促使  $\text{K}^+$  和  $\text{H}^+$  的排泄增加,从而出现低钾和代谢性碱中毒的特征;低血镁是由NCCT定位的镁离子瞬时受体电位阳离子通道6 (TRPM6通道) 的表达下调,从而使  $\text{Mg}^{2+}$  的重吸收减少引起的;  $\text{Na}^+$  重吸收减少,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换增加,  $\text{Ca}^{2+}$  重吸收增加,导致尿钙减少<sup>[8]</sup>。

Gitelman综合征目前无根治办法,无症状患者可不治疗,只需定期检测电解质情况;出现低钾、低镁血症以补充治疗为主,纠正电解质紊乱,缓解症状,低钾推荐静脉及口服补钾治疗,低镁推荐口服补镁治疗,如血镁上升缓慢可口服醛固酮受体拮抗

剂治疗;Gitelman综合征预后良好,部分患者需要长期服药,少数患者会进展为慢性肾功能不全。

Gitelman综合征临床并不常见,症状亦不典型,全科医师对该病认识不够,导致误诊、漏诊率增加,而早期诊断和及时治疗对于改善患者的预后至关重要。全科医生在仔细询问病史的同时,需查阅相关专业书籍及文献,更新专业知识,开阔临床诊疗视野,在诊治常见病的同时能够了解罕见疾病,做好专科转诊及随访,做好居民健康的“守护人”。

## 参考文献

- 1 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.
- 2 Yu-Juei H, Yang SS, Chu NF, et al. Heterozygous mutations of the sodium chloride cotransporter in Chinese children: prevalence and association with blood pressure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4):1170-1175.
- 3 GITEMAN综合征诊治专家共识协作组. Gitelman综合征诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(9):712-716.
- 4 Pachulski RT, Lopez F, Sharaf R. Gitelman's Not-So-Benign Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(8):850-851.
- 5 Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and Hypomagnesemia [J]. *Trans Assoc Am Physicians*, 1966, 79:221-235.
- 6 Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano 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.
- 7 Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive  $\text{Na}-\text{Cl}$  cotransporter[J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1):24-30.
- 8 Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp, et al. Enhanced passive  $\text{Ca}^{2+}$  reabsorption and reduced  $\text{Mg}^{2+}$  channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6):1651-1658.

(收稿日期 2022-09-02)

(本文编辑 葛芳君)