

文章编号 1006-8147(2019)05-0536-04

个案报道

儿童 Gitelman 综合征 2 例临床特点及基因分析

王雨婷,刘 朔,王 茜,吴楚姝,冯 唯,郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

关键词 Gitelman 综合征;SLC12A3 基因;基因突变;儿童

中图分类号 R725

文献标志码 B

Gitelman 综合征(Gitelman Syndrome,GS)是一组临床以低钾血症、代谢性碱中毒、低镁血症、高肾素血症、高醛固酮血症、血压正常或偏低为特点的常染色体隐性遗传性肾小管疾病。其发病机制与编码肾远曲小管上的噻嗪类利尿剂敏感的钠氯同向转运体(Na-Cl cotransporter, NCCT)的基因(SLC12A3)突变有关。本文报道 2 例确诊为 SLC12A3 错义突变的 Gitelman 综合征。

1 临床资料

例 1,男,4 岁 2 个月,主因发现血钾偏低 1 月余入院。入院前 1 月余患儿因“腹痛、呕吐”就诊于天津市儿童医院,查血钾 2.12 mmol/L,予口服补钾治疗 13 d,血钾上升至 3.36 mmol/L 后自动出院,入院前 12 d 复查血钾达 3.9 mmol/L,停用钾剂,入院前 5 d 复查血钾为 2.8 mmol/L,为进一步诊治收入院。患儿自发病以来,时有腹胀,无腹泻,无乏力、四肢瘫痪等不适,无特殊药物使用史,否认家族类似病史。入院体格检查:体温 36.4℃,心率 107 次/min,呼吸 24 次/min,血压 90/76 mmHg(平卧),身高 100 cm (-3SD~-2SD),体质量 15 kg (-2SD~-1SD);发育欠佳,营养差,身材偏矮,心界无扩大,心率 107 次/min,律齐,未闻及病理性杂音,腹软,稍胀,肠鸣音 3 次/min,肌力 V 级,肌张力正常,腱反射正常。

例 2,男,7 岁 2 个月,主因活动后乏力 2 年,血钾偏低 7 d 入院。患儿近 2 年运动后自诉乏力,休息后可缓解,就诊于当地医院,查血钾偏低,予静滴电解质液后复查正常出院,后时有乏力,未再复查血钾,入院前 7 d,偶然发现血钾偏低,2.5 mmol/L,未予特殊处理,后复查 2.8 mmol/L,为进一步诊治收入院。患儿自发病以来,无恶心呕吐,无腹胀腹泻,无四肢瘫痪等。无特殊药物使用史,否认家族类似病史。入院体格检查:体温 36.5℃,心率 88 次/min,呼吸 17 次/min,血压 100/70 mmHg,身高 111 cm (<-

3SD),体质量 17 kg (<-3SD),发育欠佳,营养差,身材矮小,心界无扩大,心率 88 次/min,律齐,未闻及病理性杂音,腹软不胀,肠鸣音 3 次/min,肌力 V 级,肌张力正常,腱反射正常。

2 例患儿的血气分析、电解质均提示存在代谢性碱中毒、低钾、低尿钙;肾素、醛固酮水平均增高。血尿便常规、肝肾功能、游离甲功、甲状旁腺素、血皮质醇均未见明显异常(表 1);行泌尿系超声均未见异常。2 例患儿入院后均予 10%氯化钾口服液及螺内酯治疗,腹胀、乏力等临床症状均得到缓解,出院前复查血钾分别为 3.4 mmol/L、3.2 mmol/L。

表 1 2 例患儿的实验室检查

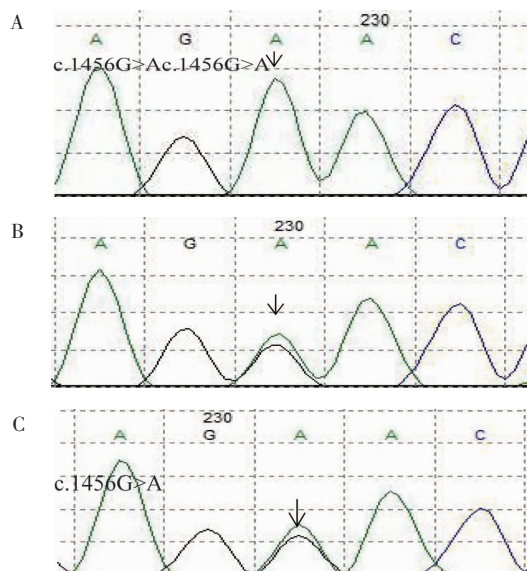
指标(参考范围)	例 1	例 2
pH(7.35~7.45)	7.50	7.57
HCO ₃ ⁻ (18~22 mmol/L)	26.6	24.6
血钾(3.5~5.5 mmol/L)	2.60	2.30
血钠(136~145 mmol/L)	134	132
血氯(98~107 mmol/L)	101	100.7
血镁(0.65~1.05 mmol/L)	0.80	0.96
血钙(2.15~2.55 mmol/L)	2.46	2.50
尿钙(2.5~7.5 mmol/24 h)	0.14	0.17
尿镁(2.5~8.5 mmol/24 h)	3.49	1.74
尿渗透压(600~1 000 mOsm/kgH ₂ O)	461	408
尿皮质醇(30~110 μg/24 h)	<16	18.85
肾素(4.4~46.1 μIU/mL)(立位)	494.6	-
肾素(2.8~39.9 μIU/mL)(卧位)	275.6	242.0
醛固酮(3.0~35.3 ng/dL)(立位)	45.9	-
醛固酮(3.0~23.6 ng/dL)(卧位)	16.7	24.9
游离三碘甲状腺原氨酸(2.63~5.7 pmol/L)	5.89	5.6
游离甲状腺素(9.01~19.05 pmol/L)	13.58	15.55
超敏促甲状腺素(0.35~4.94 μIU/mL)	4.863	2.151
甲状旁腺素(1.1~7.3 pmol/L)	6.47	5.28

在 2 例患儿家属知情同意下,行基因检测(金域公司,中国)以明确诊断。应用过柱法从检样中提取 DNA,通过高通量测序技术,对 SLC12A1、SLC12A3、CLCNKB、CLCNKA、KCNJ1、BSND 等基因的外显子

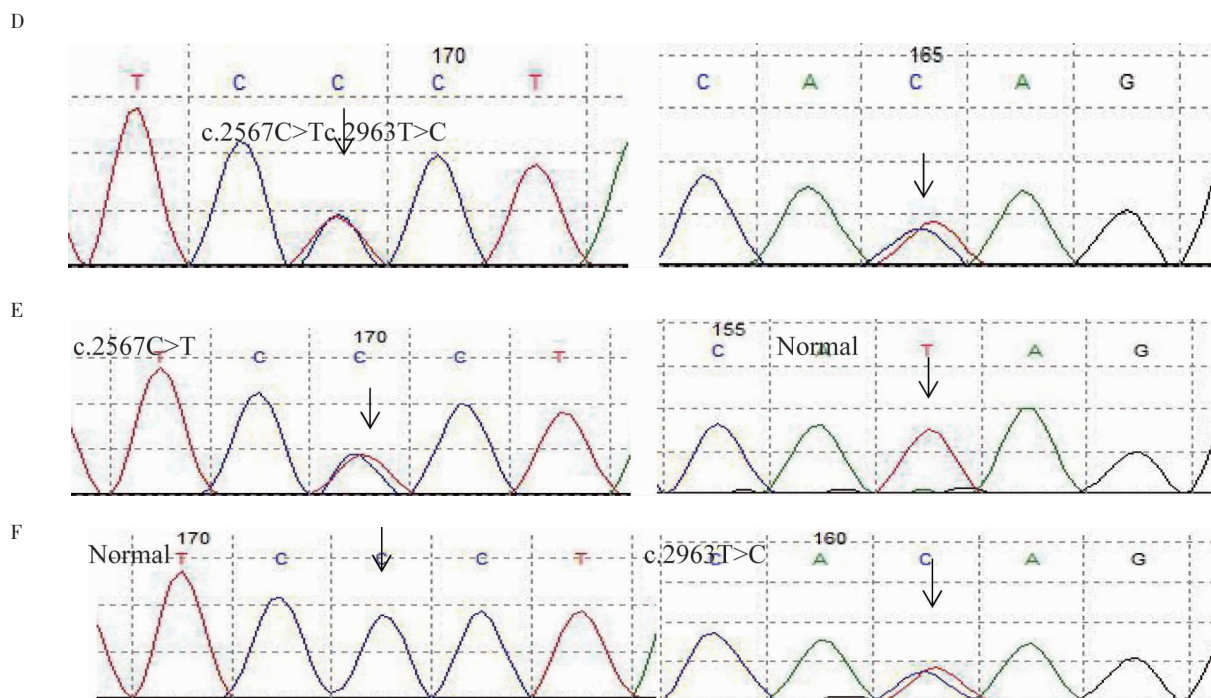
区(编码区)序列进行直接测序。

2 结果

例 1 患儿基因检测发现 SLC12A3 16q13 外显子 12 的错义突变 c.1456G>A,为纯合性突变,预计会使所编码的蛋白质的第 486 位氨基酸由天冬氨酸变为天冬酰胺,其父亲与母亲均携带 SLC12A3 基因 1 个杂合致病性变异(图 1)。例 2 患儿基因检测发现 SLC12A3 16q13 外显子 22:c.2567C>T 及外显子 26:c.2963T>C 2 个错义突变,分别预计会使所编码的蛋白质的第 856 位氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸、第 988 位氨基酸由异亮氨酸变为苏氨酸,其父母各携带 1 个杂合致病性变异(图 2)。其中, c.2567C>T 经检索人类基因突变库(HGMD)未见文献收录,ESP6500siv2_ALL、千人基因组(1 000 g 2015aug_ALL)和dbSNP147 数据库均未见收录,是一新发突变。



A: 患儿系 c.1456G>A 纯合突变;B: 父亲为 c.1456G>A 突变携带者; C: 母亲为 c.1456G>A 突变携带者。箭头所示为突变位点
图 1 例 1 患儿及其父母的基因测序图



D: 患儿系 c.2567C>T 和 c.2963T>C 杂合突变;E: 父亲为 c.2567C>T 突变携带者;F: 母亲为 c.2963T>C 突变携带者。箭头所示为突变位点
图 2 例 2 患儿及其父母的基因测序图

3 讨论

GS 因 1966 年美国医生 Gitelman 等报道 3 例以低血钾、低血镁、低尿钙、代谢性碱中毒为特点的病例而得名^[1]。GS 在欧洲的发病率约为 1/40 000,在日本约为 10.3/10 000^[2],发病率无明显性别差异。邵乐平等^[3]通过分析 12 例 GS 患者的基因突变情况,发现健康中国人总的突变率为 3%,与 Lin 等^[4]的结果一致。GS 患者通常发病于 6 岁以后,但由于症状相对较轻,往往到了成年才被诊断出来^[5]。部分患者

早期可以没有任何症状,常由于体检偶然发现的低血钾,从而进一步检查而确诊。部分患者可表现为乏力、疲劳、口渴、心悸、呕吐、肌肉痉挛、多尿等。目前 GS 的诊断基于以下标准:低钾血症及肾性失钾、代谢性碱中毒、低镁血症、低尿钙、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活(血浆肾素、醛固酮水平或活性增高)、氯离子排泄分数>0.5%、肾脏超声检查正常^[6],但需除外肾脏失钾、胃肠道失钾、长期服用药物及其他可能引起低钾血症的疾病。

1996年,Simon等^[7]首先发现GS与位于染色体16q13的SLC12A3基因突变有关,从此该病不再被认为是Bartter综合征的一种特殊亚型。该基因编码噻嗪类利尿剂敏感的NCCT,是噻嗪类利尿剂主要的作用位点。NCCT主要位于肾远曲小管(DCT)的顶端膜,DCT在 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 的重吸收上起着重要作用^[8]。SLC12A3基因突变影响NCCT的活性的机制可能有以下5种:蛋白合成受损;蛋白加工受损;功能性蛋白不能插入浆膜;蛋白功能或内在活性障碍;蛋白降解加速^[9],从而导致NCCT的结构、功能障碍,引起远曲小管对 Na^+ 、 Cl^- 重吸收减少、水分丢失过多造成低血容量,因此,患者常表现为正常或偏低血压,并激活RAAS,引起RAAS醛固酮敏感的上皮钠通道重吸收 Na^+ 增加,而管腔负电势的增加促进了 K^+ 和 H^+ 的分泌,从而导致低血钾、代谢性碱中毒,同时, Cl^- 的大量外流可导致远端肾小管细胞的极性增加,使肾小管对尿液中的 Ca^{2+} 重吸收增多,导致尿钙减少。 Na^+ 重吸收减少亦可导致 Mg^{2+} 重吸收水平下降,从而引发低血镁^[10]。

目前已发现超过400个SLC12A3基因的突变位点^[11],突变类型主要包括错义突变、无义突变、移码突变、缺失、插入、剪切位点突变等,其中错义突变最为常见,且通常发生在蛋白质的胞内区域,而非胞外或跨膜区域^[8]。复合杂合突变多于纯合突变。本文2例患儿发现3个突变位点,均为错义突变,其中例1患儿为纯合突变,携带D486N突变位点,中国患病人群中最常见的突变位点为T60M及D486N,其中T60M也是亚洲人最常见的突变位点,在其他种族中尚未发现^[3],有研究表明T60M携带者的发病年龄、生长发育迟缓、四肢乏力等症状的发生与其他突变点携带者的差异无统计学意义。例2患儿c.2567C>T为新发突变,经检索人类基因突变库(HGMD)未见文献收录,ESP6500siv2_ALL、千人基因组(1 000 g 2015aug_ALL)和dbSNP147数据库均未见收录,生物信息学软件预测其致病可能性较大。

有研究表明,GS男性患者的临床症状比女性患者要严重,不仅表现在携带不同基因突变位点的患者中,也表现在携带相同突变位点的同一家系患者中^[12-14]。欧洲学者认为,SLC12A3基因突变的性质、位置及性别,共同决定了GS的严重程度,GS男性患者的病情比女性患者严重,主要表现在早发病、生长迟缓、青春期延迟等^[14]。Ma等^[12]也发现中国男性GS患者的血压、血清肌酐水平及尿蛋白排泄均高于女性患者。秦岭等^[13]研究发现,男性GS患者夜尿发生于女性患者,尿钾、尿氯排泄分数均显著高于女

性患者,且肾功能下降的3例患者均为男性患者。这可能与雌激素对肾脏组织多种介质的影响及其直接作用于NCCT的表达和DCT的结构有关^[14],有动物实验表明,正常雌性大鼠肾脏的NCCT密度是正常雄性大鼠的两倍,睾丸切除能显著增加噻嗪类受体的密度,切除卵巢能显著减低噻嗪类受体的密度^[15],雌二醇可上调大鼠肾脏远曲小管NCCT的密度^[16]。这些研究在一定程度上能够解释为何男性患者的病情要比女性患者严重。本文2例患儿发病年龄较小,起病早,均表现为生长迟缓,但除呕吐、腹胀、乏力未发现有其他症状,这可能与病史较短有关,且因2例患儿均为男童,是否由于性别差异致病情严重而容易及早发现,仍需进一步随访及研究。

目前GS尚不能治愈,对于无症状的患者可不予治疗,但需动态监测电解质。治疗以替代治疗为主,包括口服或静脉补钾,低镁血症可使用 MgCl_2 ,其他包括螺内酯、选择性醛固酮阻滞剂、 Na^+ - Cl^- 转运阻滞剂等均可用于治疗此症^[17]。通常认为GS临床症状较轻,有些患者甚至终生无症状,然而,有学者对GS的预后提出质疑,通过对患者进行标准化的生活质量问卷调查(QOL),结果显示,几乎所有的患者均有症状,常见症状包括嗜盐、痉挛、乏力、疲倦、多尿、夜尿增多等,作者认为,GS对患者生活质量的影响程度与高血压、心脏病、糖尿病等疾病相同^[18]。有台湾学者研究表明,低钾和低镁可引起糖耐量减低和胰岛素抵抗^[19],陈楠团队通过对16位GS患者的OGTT试验结果证实,未规律补充钾和镁时患者可存在血糖代谢异常以及胰岛素抵抗^[20]。

总之,儿童出现不明原因顽固的低钾血症,在对症治疗的同时,需考虑到Gitelman综合征的可能,尽早行基因检测辅助诊断,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Gitelman H J, Graham J B, Welt L G. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia[J]. Trans Assoc Am Physicians, 1966,79(2):221
- [2] 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
- [3] 邵乐平,任红,王伟铭,等. 临床研究 Gitelman 综合征 SLC12A3 基因突变研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2007,23(6):351
- [4] Lin S H, Shiang J C, Huang C C, et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome[J]. Metabolism, 2005,50(5):2500
- [5] Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update[J]. Endocrine, 2012,41(1):53
- [6] Gitelman 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
- [7] Simon D B, Nelson-Williams C, Bia M J, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by

- mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter [J]. *Nat Genet*, 1996,12(1):24
- [8] Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes[J]. *Kidney Int*, 1998,54(4):1396
- [9] 秦岭. Gitelman 综合征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2008,17(1):72
- [10] 石然然,李丛丛,方丽,等. Gitelman 综合征的临床及基因诊断[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(2):104
- [11] 邵乐平, 逯静茹, 郎艳华, 等. 中国 Gitelman 综合征患者的基因型、表型分析及随访研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017,33(1):40
- [12] Ma J, Ren H, Lin L, et al. Genetic features of Chinese patients with gitelman syndrome: sixteen novel SLC12A3 mutations identified in a new cohort[J]. *Am J Nephrol*, 2016,44(2):113
- [13] 秦岭,邵乐平,任红,等. Gitelman 综合征的对表型的影响表型特点及性别因素[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009,25(7):532
- [14] 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
- [15] Chen Z F, Vaughn D A, Fanestil D D. Influence of gender on renal thiazide diuretic receptor density and response[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1994,5(4):1112
- [16] Verlander J W, Tran T M, Zhang L, et al. Estradiol enhances thiazide-sensitive NaCl cotransporter density in the apical plasma membrane of the distal convoluted tubule in ovariectomized rats[J]. *J Clin Invest*, 1998,101(8):1661
- [17] 徐爱晶,苏玲,李秀珍,等. 儿童 Gitelman 综合征 3 例临床特点及基因分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017,35(12):889
- [18] Cruz D N, Shaer A J, Bia M J, et al. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of Life[J]. *Kidney Int*, 2001,59(2):710
- [19] Tseng M H, Yang S S, Hsu Y J, 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
- [20] Ren H, Qin L, Wang W, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with gitelman syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2013,37(2):152
- (2018-12-20 收稿)

.....

(上接第 535 页)

- [12] Belfield K D, Bondar M V, Przhonska O V, et al. Photostability of a series of two-photon absorbing fluorene derivatives[J]. *J Photochem Photobiol A Chem*, 2004, 162(2/3): 489
- [13] Corredor C C, Belfield K D, Bondar M V, et al. One- and two-photon photochemical stability of linear and branched fluorene derivatives[J]. *J Photochem Photobiol A Chem*, 2006, 184(1/2):105
- [14] Belfield K D, Schafer K J, Mourad W, et al. Synthesis of new two-photon absorbing fluorene derivatives via Cu-mediated Ullmann condensations[J]. *J Org Chem*, 2000, 65(15): 4475
- [15] Belfield K D, Morales A R, Hales J M, et al. Linear and two-photon photophysical properties of a series of symmetrical diphenylaminofluorenes[J]. *Chem Mater*, 2004, 16(11): 2267
- [16] Belfield K D, Morales A R, Kang B S, et al. Synthesis, characterization, and optical properties of new two-photon-absorbing fluorene derivatives[J]. *Chem Mater*, 2004, 16(23): 4634
- [17] Morales A R, Belfield K D, Hales J M, et al. Synthesis of two-photon absorbing unsymmetrical fluorenyl-based chromophores [J]. *Chem Mater*, 2006, 18(20): 4972
- [18] Yao S, Belfield K D. Synthesis of two-photon absorbing unsymmetrical branched chromophores through direct tris (bromomethylation) of fluorine[J]. *J Org Chem*, 2005, 70(13): 5126
- (2018-12-06 收稿)