

青年合并骨质疏松的 Gitelman 综合征 1 例

王璐瑶^{1,2}, 胡晓琳², 孙佩², 董振华², 逢曙光^{1,2}

(1.山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053;

2.山东第一医科大学附属济南市中心医院内分泌科, 山东 济南 250013)

关键词:Gitelman 综合征; SLC12A3 基因; 骨质疏松; 肾功能不全

中图分类号:R596.1

文献标志码:B

Gitelman 综合征又称家族性低钾低镁血症,其患病率约为 1~10/40 000^[1]。该病是由 SLC12A3 基因突变引起的,导致远曲小管上噻嗪类利尿剂敏感的氯化钠共转运蛋白(sodium-chloride co-transporter, NCCT)功能障碍。其主要特征包括尿钾增多、低钾血症、低镁血症、低钙尿症、代谢性碱中毒以及高肾素血症和高醛固酮血症^[1-2]。本研究通过回顾 1 例 Gitelman 综合征患者并发罕见症状的病程,探讨其在不同年龄阶段的临床特点、诊疗经历以及对螺内酯治疗的反应情况,旨在加深对该疾病的理解,并为临床医生提供更好的诊断和治疗指导。

1 临床资料

患者,男,25岁,因“低钾血症 11年,乏力、胸闷 1周”入济南市中心医院住院治疗。患者 11年前因“发现生长迟缓 6年”于当地医院检查,发现低钾血症,多次查血压均正常,否认利尿剂和其他降压药物使用。14岁身高 146 cm(正常 154.3~179.4 cm),体质量 31.6 kg(正常 37.36~77.2 kg),体质量指数 14.8,上部量:71 cm,下部量:75 cm,指尖距:144 cm。患者智力及性发育正常,但身高小于平均身高 2 个标准差。患者骨龄约为 13 岁,与年龄相符。完善甲状腺功能检查及垂体核磁共振平扫加增强扫描均正常,排除因甲状腺功能减退和垂体、下丘脑功能减退引起的矮小。为明确矮小原因,多次复查血清生长激素水平,均正常。

查胰岛素样生长因子-1略降低,波动在 288~350 ng/mL(正常 350.89~850.25 ng/mL)。由于胰岛素样生长因子-1>50 ng/mL,排除生长激素不敏感综合征。进一步完善胰岛素低血糖试验(见图 1)和精氨酸兴奋试验(见图 2),均正常,排除生长激素缺乏。多次查血电解质,发现顽固性低血钾 2.01~2.77 mmol/L(3.5~5.5 mmol/L);低镁血症 0.57~0.67 mmol/L(0.6~1.4 mmol/L);高钙血症 2.54~2.66 mmol/L(2.09~2.54 mmol/L)。进一步查 24 h 尿钾为 36.9~53.61 mmol/L(25~100 mmol/L),24 h 尿钙下降 0.12~0.40 mmol/L(2.5~7.5 mmol/L)。患者血钾<3.0 mmol/L时,尿钾排泄量>20 mmol/24 h,考虑为肾性失钾。结合血气分析中实际碳酸氢根为 26.2 mmol/L(20~26 mmol/L),考虑合并代谢性碱中毒。给予氯化钾口服液,3~12 g/d,门冬氨酸钾镁缓释片,3片/d,氨苯喋啶片,100 mg/d,纠正电解质紊乱,出院时血钾 2.77 mmol/L,后期生长速度可。

出院后患者自行停药,每间隔 4~6 个月出现双下肢乏力,口服氯化钾片及门冬氨酸钾镁片补钾治疗,乏力症状持续 4 d 左右,在社区门诊静脉补钾 1 d 后症状基本可缓解。近 10 余年血钾波动在 1.8~2.3 mmol/L,补钾后仍小于 3 mmol/L。近 1 周患者因工作压力大,出现乏力、胸闷等症状,无恶心呕吐,无腹泻,无精神萎靡,无反应迟钝,无肌肉疼痛,于内分泌门诊就诊,查血钾 1.67 mmol/L,立即给予氯化钾缓释片口服 5 g,次日复查血钾

收稿日期:2023-12-20

基金项目:国家自然科学基金(81400788);济南市临床医学科技创新计划(201907039);山东省医药卫生科技发展计划(2019WS076);山东省博士后基金(SDCX-ZG-202202004)

通信作者:逢曙光。E-mail:shuguangpang@163.com

董振华。E-mail:327515203@qq.com

1.48 mmol/L,因低钾血症收入院。

既往史:否认高血压、冠心病、脑梗死等慢性病史。

个人史及家族史:患者足月顺产,出生时身高 50 cm(47.1~53.8 cm)、体质量 3.2 kg(2.62~4.12 kg),否认母亲孕期羊水过多等表现。父母体健,否认近亲

结婚史,家族中无类似疾病患者。

体格检查:体温 36.1 °C,脉搏 81 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 116/82 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),身高 168 cm(患者父亲身高 173.5 cm,母亲身高 156 cm,患者遗传学身高为 171.25 cm),体质量 50 kg,大内科查体无异常。

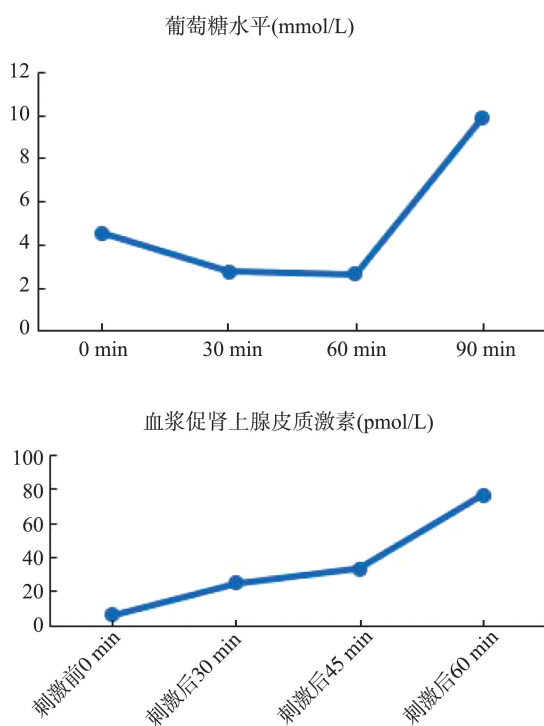


图1 胰岛素低血糖兴奋试验(生物合成人胰岛素注射液 0.1 IU/kg 静脉推注)

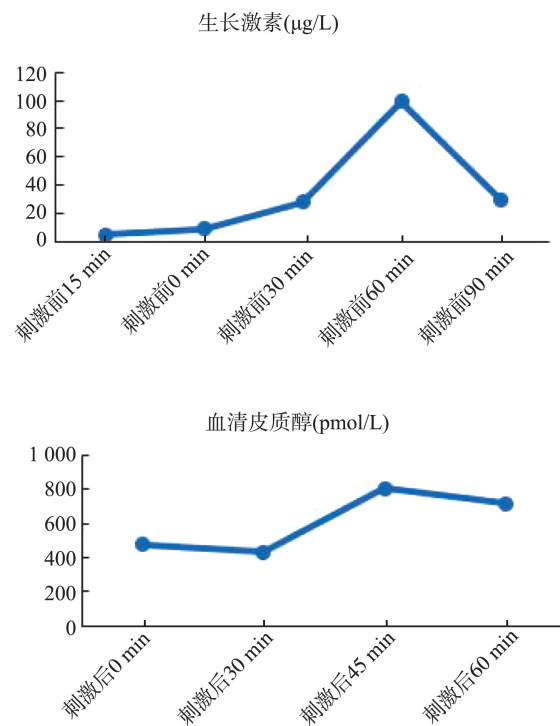


图2 精氨酸兴奋试验(盐酸精氨酸注射液 0.5 g/kg 静脉滴注)

辅助检查:血离子分析:低血钾 1.76 mmol/L(3.5~5.1 mmol/L),低血镁 0.57 mmol/L(0.7~1.0 mmol/L),血钙 2.44 mmol/L(2.1~2.55 mmol/L);

24 h 尿离子水平:尿钾升高 88.41 mmol/L,患者血钾小于 3.0 mmol/L 时,尿钾排泄量大于 20 mmol/24 h,提示肾性失钾;尿钙 0.42 mmol/L(2.5~7.5 mmol/L);尿镁 3.75 mmol/L(3~5 mmol/L),尿钠 319.5 mmol/L(40~220 mmol/L);尿钙/肌酐 0.003。卧位肾素 3.55 μIU/mL(3.11~41.2 μIU/mL),卧位血管紧张素 II 83 pg/mL(25~60 pg/mL),卧位醛固酮

190 pg/mL(30~160 pg/mL);血浆醛固酮/血浆肾素活性 53.52(<37),提示醛固酮系统激活。甲状旁腺激素 2.47 pmol/L(1.6~6.9 pmol/L);25-羟基维生素 D 31.11 ng/mL(≥30 ng/mL),排除维生素 D 不足;骨吸收标志物升高,β 胶原降解产物 0.760 ng/mL(0~0.584 ng/mL)。肾功能不全:血肌酐 123 μmol/L(59~104 μmol/L);尿微蛋白系列检查多项升高:尿免疫球蛋白 λ 型轻链 10 mg/L(0~3.9 mg/L),尿免疫球蛋白 k 型轻链 19 mg/L(0~7.1 mg/L),尿轻链 k/λ 值 1.90(0.75~4.5),尿转铁蛋白 <2.27 mg/L(0~2.2 mg/L),尿 α1 微球蛋白 34 mg/L(0~12 mg/L),尿 β2 微球蛋白 >5.75 mg/L(0~0.21 mg/L)。肌钙蛋白 T 轻度升高 67.86 ng/L(0~14 ng/L),B 型钠尿肽 122.7 pg/mL(0~100 pg/mL)。儿茶酚胺及甲状腺功能检查正常。

心脏超声:未见明显异常。腹部超声:左肾囊肿。动态心电图:窦性心律不齐,偶发房性早搏成对出现,室性早搏,部分呈三联率,时呈间位性,夜间平均心率 49 次/min,ST-T 改变,U 波明显。骨密度检查示:腰

椎 T 值-1.26、股骨颈 T 值-1.40,近端桡骨和尺骨 T 值-2.54,近端桡骨 T 值-2.44,符合骨质疏松。

根据上述检查结果,Gitelman 综合征不能排除,为明确诊断行全外显子基因检测。结果显示:SLC12A3 基因复合杂合突变,分别为外显子 10 c.1288T>G,该突变导致其编码蛋白的第 430 位氨基酸由半胱氨酸突变为甘氨酸。外显子 7 c.991C>T,该突变导致其编码蛋白的第 304 位氨基酸由苏氨酸突变为甲硫氨酸。根据美国医学遗传学与基因组学

学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南,该变异为致病突变。基因组 DNA 测序结果通过 Mutation Surveyor 软件进行序列比对分析,确定位点的碱基变异情况,见图 3。根据患者临床表现及分子遗传学检测诊断为:①Gitelman综合征;②骨质疏松;③慢性肾功能不全;④心律失常;房性期前收缩、室性期前收缩、窦性心动过缓。住院及随访期间具体用药方案及化验检查变化见表 1。

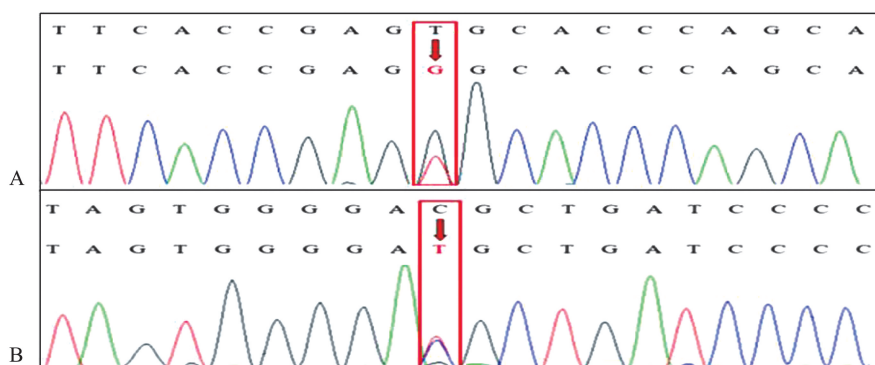


图 3 c.1288T > G (A) 和 c.991C > T (B) (红色方框为突变位点)

表 1 患者住院及随访期间血离子浓度及治疗方案变化

日期	血离子水平 (mmol/L)		血肌酐 (59~104 μmol/L)	治疗方案
	K (3.5~5.1)	Mg (0.7~1.0)		
2023.07.23	1.76	0.69		静脉补钾 3 g/d+口服氯化钾缓释片 9 g/d+氯化钾液 2 g/d+门冬氨酸钾镁 6 片/d。
2023.07.24	1.77		123	加用布洛芬 0.6 g/d+艾司奥美拉唑肠溶片 20 mg/d。
2023.07.25	1.72			
2023.07.27	2.28	0.66	122	
2023.07.31	2.36	0.58		停用静脉输钾,加用螺内酯 20 mg/d,门冬氨酸钾镁 9 片/d。
2023.08.03	3.24	0.64		停用布洛芬。
2023.08.04	3.29	0.57		
2023.08.11	2.82	0.51	114	
2023.08.22	2.74	0.57	124	
2023.09.01	3.01	0.52		氯化钾缓释片 6 g/d。
2023.09.09	2.66	0.55		
2023.09.16	2.69	0.54	134	氯化钾口服液 3 g/d。
2023.10.08	2.68	0.51	103	
2023.10.14	2.66	0.55		氯化钾口服液 2 g/d,螺内酯40 mg/d。
2023.10.25	2.89	0.56		
2023.11.10	2.87	0.53		
2023.11.18	2.66	0.55		螺内酯 60 mg/d。
2023.12.01	3.04	0.53	95	
2023.12.10	3.05	0.50		

2 讨论

Gitelman 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗

传性疾病,却也是最常见的遗传性肾小管病,在理论上仅纯合子会致病,但临床上存在大量复合杂合突变以及部分单杂合突变的患者^[3-4]。截至 2023 年 2 月,人类基因突变数据库(Human Gene Mutation

Database, HGMD)已收录 641 种 SLC12A3 基因相关的变异类型;其中错义突变/无义突变是最常见的(60.2%),其次是缺失(少量缺失 13.4%,大量缺失 5.6%),剪切突变(12.2%),插入突变(小插入 5.5%,大片段插入 1.2%),小片段插入缺失(1.7%),复杂重排突变(0.2%)。本例患者为 SLC12A3 基因的复合杂合错义突变。

目前 Qi 等^[5]基础实验表明,NCC 基因的失活有利于改善患者的骨微结构,增加骨密度,预防骨质疏松的形成;Puttnam 等^[6-7]临床大数据研究发现,噻嗪类药物的使用可增加患者的骨密度、减少骨质流失及骨折风险。NCCT 功能障碍有骨保护作用,而本例患者 25 岁,却出现骨质疏松较为罕见,有研究报道过 2 例青年合并骨量减少或骨质疏松的 Gitelman 综合征患者^[8-9]。该患者从事室外工作、有足够接触光照的时间、维生素 D 水平不低,也不是骨质疏松的高危人群,早期出现骨质疏松的原因可能有以下几点原因:①参与维生素 D 代谢和加工的大多数酶都需要镁离子,低血镁会影响维生素 D 活化^[10],还会减少靶细胞中可用维生素 D 受体的数量,降低外周组织对维生素 D 的敏感性^[11]。②镁缺乏会诱导骨骼炎症因子的激活,增强破骨细胞活性,促进骨吸收;也会损害骨合成代谢的过程,减少成骨细胞数量,降低其活性及分化程度^[12]。③过量的醛固酮可能对骨骼健康产生影响^[13],醛固酮可通过存在于成骨细胞、破骨细胞和骨细胞中的盐皮质激素受体或者通过调节上皮钠离子通道参与骨代谢^[14],也可以促进全身氧化应激和炎症,间接增加成骨细胞和骨细胞的凋亡,减少骨形成^[15]。此外肾素-血管紧张素系统持续激活也会抑制成骨细胞分化,增加成骨细胞凋亡,促进破骨细胞活化,导致骨吸收增加^[14]。

本例患者除了出现上述罕见特征外,患者还有早期肾功能受损的表现。慢性低钾血症可以通过产生典型的小管间质性肾炎、肾小管空泡化和囊肿形成而导致肾脏损害;肾盐消耗还可导致循环肾素、血管紧张素Ⅱ和醛固酮增加,加重肾损伤和纤维化^[16]。一般 Gitelman 综合征患者的肾功能受损很少发生,仅有少数进展为肾衰竭的报道。除此外,钾或镁的消耗可使心肌细胞复极延长,心电图有 QT 间期延长、T 波和 U 波异常,增加了室性心律失常发展的风险,最终导致晕厥或猝死;还可能会损害心脏功能并促进冠状动脉血栓形成^[17]。为预防恶性心律失常或猝死的发生率,长期维持电解质及酸碱代谢平衡非常重要。

本例患者发病年龄早,出现儿童期生长发育迟缓,给予补钾治疗后成年身高未受到明显影响。在维持血钾方面,住院期间先给予患者口服补钾 11 g/d,静脉补钾 3 g/d,门冬氨酸钾镁补钾 6 片/d,测血钾为 1.77 mmol/L,效果不佳。考虑患者为青年男性,二线治疗药物醛固酮受体拮抗剂有抗雄激素作用会引起男性乳房发育及性功能障碍,故尝试加用三线药物:非甾体消炎药。给予布洛芬 0.6 g/d 治疗后,血钾在 1.72~2.36 mmol/L 之间,仍达不到治疗标准。停静脉补钾,加用螺内酯 20 mg/d 治疗,并将门冬氨酸钾镁加至最大剂量 9 片/d,患者血钾升至 3.26 mmol/L,停用布洛芬后血钾仍能维持在 3 mmol/L 以上。出院后门诊随访观察到,口服补钾量 8 g/d,血钾波动在 2.66~2.69 mmol/L。因血钾不达标,尝试增加螺内酯剂量,每增加 20 mg 可提高血钾 0.2 mmol/L 左右。当螺内酯增加到 60 mg/d 时,患者血钾水平能维持在 3.0~3.1 mmol/L,达到 Gitelman 综合征治疗的补钾目标,但患者出现无症状性双侧乳房发育,考虑到患者肾功能和血钾都得到明显改善,权衡利弊后继续使用该剂量。若患者乳房发育持续进展或出现性功能障碍等影响患者正常生活的情况可尝试减量并加用依普利酮。

综上所述,本研究报道 1 例 Gitelman 综合征患者儿童及青少年期伴生长发育迟缓,青年期合并骨质疏松、肾功能不全以及心律失常的罕见病例。本例的用药经验对改善 Gitelman 综合征患者顽固性低钾血症及肾功能损伤方面有临床指导意义,但对于如何合理使用螺内酯并掌握其适宜的剂量,有待长期随访观察。患者青年期出现骨质疏松,给予阿仑膦酸钠片治疗以减少脆性骨折的发生率。也有研究表明,应用螺内酯可改善骨质疏松、减少骨折发生率^[18],对于 Gitelman 综合征患者给予螺内酯治疗是否可以改善骨质疏松有待大数据研究。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Komori H, Yamada K, Tamai I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABC G2 expression in vascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(5): 973-980.
- [3] Glaudemans B, Yntema HG, San-Cristobal P, et al. Novel NCC mutants and functional analysis in a new cohort of pa-

- tients with Gitelman syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3): 263-270.
- [4] Takeuchi Y, Mishima E, Shima H, et al. Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 271-279.
- [5] Qi WT, Yin ZN, Liang HT, et al. Na-Cl Co-transporter (NCC) gene inactivation is associated with improved bone microstructure [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(10): 2193-2204.
- [6] Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults; secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(1): 67-76.
- [7] Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, et al. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3): 1181-1189.
- [8] Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, et al. A rare case of Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia and osteopenia [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(5): 464-468.
- [9] 陈宗存, 赖舒畅, 王秋怡, 等. 合并骨质疏松且无低血镁的 Gitelman 综合征 1 例 [J]. *安徽医药*, 2023, 27(7): 1353-1355.
- [10] Erem S, Atfi A, Razzaque MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 193: 105400. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
- [11] Matias P, ávila G, Ferreira AC, et al. Hypomagnesemia: a potential overlooked cause of persistent vitamin D deficiency in chronic kidney disease [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(11): 1776-1785.
- [12] Bellucci MM, de Molon RS, Rossa C Jr, et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 77: 108301. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108301.
- [13] Shi S, Lu C, Tian H, et al. Primary aldosteronism and bone metabolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 574151. doi: 10.3389/fendo.2020.574151.
- [14] 陈瑞晗, 陈珺. 高盐/肾素-血管紧张素-醛固酮系统与骨代谢 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(11): 1518-1522.
- CHEN Ruihan, CHEN Jun. High salt/renin-angiotensin-aldosterone system and bone metabolism [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2017, 23(11): 1518-1522.
- [15] Mo C, Ke J, Zhao D, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism [J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(6): 772-779.
- [16] Walsh SB, Unwin E, Vargas-Poussou R, et al. Does hypokalaemia cause nephropathy? An observational study of renal function in patients with Bartter or Gitelman syndrome [J]. *QJM*, 2011, 104(11): 939-944.
- [17] Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, et al. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6): 1398-1402.
- [18] Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V, et al. Bone involvement in aldosteronism [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(10): 2217-2222.

(编辑:徐苗蓁)