

# 1 例误诊尿崩症的 Gitelman 综合征病例分析

王莉华, 彭超, 刘维娟, 冉东川, 何艳, 王怡

(重庆大学附属三峡医院 内分泌代谢科, 重庆, 404000)

**摘要:** Gitelman 综合征(GS)是一种常染色体隐性遗传所致的失盐性肾小管疾病,以低钾性碱中毒、低镁血症、低钙尿症和继发性醛固酮增多症为主要表现。本研究报道了1例误诊尿崩症的GS患儿的诊治过程,同时通过文献复习的方式探讨GS的临床表现、诊断方法、治疗及随访策略,并强调基因检测在本病诊断过程中的重要性。临床医师在工作中应提高对GS的认识水平,做到早期诊断并治疗GS。

**关键词:** Gitelman 综合征; *SLC12A3* 基因; 低血钾; 家族性低钾-低镁血症

中图分类号: R 58; R 725.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-094-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211480

## A case report of Gitelman syndrome misdiagnosed as diabetes insipidus

WANG Lihua, PENG Chao, LIU Weijuan, RAN Dongchuan, HE Yan, WANG Yi

(Department of Endocrinology and Metabolism, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, 404000)

**Abstract:** Gitelman syndrome (GS) is an autosomal recessive disease of salinized renal tubules, mainly characterized by hypokalemic alkalosis, hypopagnesemia, hypocalcinuria, and secondary aldosteronism. In this study, we reported the diagnosis and treatment of a child with GS misdiagnosed as diabetes insipidus. Meanwhile, the clinical manifestations, diagnostic methods, treatment and follow-up strategies of GS were discussed through literature review, and the importance of genetic testing in the diagnosis of this disease was emphasized. Clinicians should improve their understanding of GS in their work, and make early diagnosis and treatment of GS.

**Key words:** Gitelman syndrome; *SLC12A3* gene; hypokalemia; familial hypokalemia-hypomagnesemia

Gitelman 综合征(GS)也称家族性低钾-低镁血症,是一种常染色体隐性遗传所致的失盐性肾小管疾病,其特征为低钾性碱中毒、低镁血症、低钙尿症和继发性醛固酮增多症,是低钾血症和代谢性碱中毒的原因之一<sup>[1]</sup>。以往观点认为GS是一种罕见病,发病率约为1/50 000,但随着基因检测技术的发展,目前有报道<sup>[2]</sup>称日本杂合体携带者占比高达6.4%,显著高于欧美人群,但尚未检索到关于中国GS患病率的相关报道。本研究对1例误诊尿崩症的GS患儿进行临床检查和基因检测分析,并对国内外文献进行总结,旨在为GS的临床诊治提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

患儿男,年龄12岁4个月,因“发作性四肢乏力3年余”入院。3年余前,患儿无明显诱因出现四肢乏力,伴口干、多饮(每日饮水量较以往增加3 000 mL)、多尿(夜尿次数增多,3~5次/晚),无肌肉震颤、麻木,无怕热、易饥、消瘦、易怒,无腹痛、腹泻,无精神异常等,于外院被诊断为“尿崩症”,但患儿未用药治疗。3年来上述症状反复发作,“感冒”后或运动后明显,外院多次检查结果示“血钾低”,均予以补钾治疗后好转。1 d前患儿至



基因结果回示后患儿被诊断为 GS, 门诊随访时调整治疗方案为氯化钾缓释片 1 g, 4 次/d, 厄贝沙坦片 150 mg/d。1 个月后再次门诊随访, 血钾 3.20 mmol/L, 血镁 0.83 mmol/L, 患儿自觉乏力、口干、多饮、多尿症状明显缓解。

### 3 讨论

GS 是一种遗传性的肾小管病变, 由远曲小管 (DCT) 的噻嗪类利尿剂敏感的  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  共转运体 (NCCT) 功能缺陷引起<sup>[4]</sup>。GS 主要在 6 岁以上人群中发病, 但也可能在新生儿中出现。GS 患者的主要临床表现包括口渴、多饮、嗜盐、夜尿多、肌肉无力、疲劳、运动耐力差、手足抽搐、感觉异常、生长迟缓、腹痛发作。正常情况下, DCT 占肾脏钠吸收的 5% ~ 10%<sup>[5]</sup>。GS 患者中, 由于 NCCT 缺陷使得 DCT 中重吸收的钠减少, 导致 DCT 及集合管增加了  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  交换及  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换, 造成钾、氢排泄增加, 因此呈现低血钾症和代谢性碱中毒的生化特征<sup>[6]</sup>。该患儿血镁水平正常, 但低镁血症 (血镁  $< 1.2 \text{ mEq/L}$ ) 与不适当的镁尿 (微量镁排泄率  $> 4\%$ ) 是 GS 患者的典型特征之一<sup>[7]</sup>。目前, 低血镁的具体机制尚未明确, 但已有研究<sup>[8]</sup>指出低镁血症与上皮镁通道瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 6 (TRMP6) 的下调有关, 该家族成员沿 DCT 的顶膜表达, 并负责镁的主动跨细胞转运。GS 患者低尿钙的机制也未明确, 有研究<sup>[9]</sup>猜测是因为氯化钠的重吸收减少, 影响电化学梯度从而导致钙的重吸收增加。肾性失盐及水丢失使得血容量减少, 导致血压偏低, 患者会有明显的口干、多饮症状, 并因此激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[10]</sup>。

GS 的诊断标准目前尚未统一, 但若患者出现下列异常生化结果则需考虑将其诊断为 GS: ① 低血钾合并尿钾增加 (即随机尿中尿钾/尿肌酐  $> 2.0$ ); ② 代谢性碱中毒; ③ 低镁血症 (血镁  $< 0.7 \text{ mmol/L}$ ) 伴肾脏排镁增加 (镁排泄分数  $> 4\%$ ); ④ 低尿钙 (成人随机尿中尿钙/尿肌酐  $< 0.2$ ); ⑤ 高肾素活性或水平提升; ⑥ 氯离子排泄分数  $> 0.5\%$ ; ⑦ 血压正常或偏低; ⑧ 正常的肾脏超声表现, 无肾钙化病或肾脏异常<sup>[11]</sup>。聂冬英等<sup>[12]</sup>报道, 部分 GS 患者有糖耐量异常、肥胖、高血脂、高尿酸等代谢综合征的相关表现。GS 最常见的鉴别诊断疾病为滥用利尿剂所致的低钾血症, 而神经性厌食症等造成的大量、频繁呕吐也会

导致低钾血症、血容量减少和代谢性碱中毒<sup>[13]</sup>; 原发性醛固酮增多症也会引起低钾血症和代谢性碱中毒, 但此类患者由于醛固酮水平明显增高, 多表现为高血压且低肾素水平。*CLCNKB* 基因突变所致的 Bartter 综合征 3 型, 其临床表型与 GS 高度一致, 在未进行基因检测的情况下, 很难与 GS 相区别, 因此需重点关注<sup>[14]</sup>。*HNF1B* 的杂合突变也会导致低镁血症和低尿钙, 需要与 GS 相鉴别, 但该病临床上多会出现早期肾损伤及以常染色体显性遗传的方式遗传糖尿病、肾囊肿<sup>[15]</sup>。鉴于 GS 的鉴别诊断较为复杂, 且同一家庭的成员之间的临床表型也不完全相同<sup>[16]</sup>, 故目前确诊 GS 多依赖于基因检测结果, 即 *SLC12A3* 基因中发现双等位基因突变。目前已被报道的 GS 突变位点中, 错义突变类型最常见, 占 60% 以上<sup>[17]</sup>。在中国一项较大样本量的研究<sup>[18]</sup>中, 错义突变占 83.3%。目前, 临床尚未发现明显的热点基因, 但相关研究<sup>[19-20]</sup>提示 Thr60Met 和 Arg913Gln 可能是中国 GS 患者的常见突变。GS 为常染色体隐性遗传, 因此子代有 1/4 概率患病, 即便目前无明显临床表现, 但在未进行基因检测的情况下并不能绝对排除 GS, 其临床症状将有可能在成年后出现。早期基因检测可帮助患者了解并接受自身病情, 同时对可能受影响的家庭成员开展进一步筛查。尽管技术上可行, 但由于大多数患者预后良好, 因此并无必要进行产前诊断。

目前, GS 的治疗以维持电解质平衡为主, 但若同时存在低钾血症和低镁血症, 建议优先进行补镁治疗, 因为镁的补充会促进钾的吸收, 并降低手足抽搐和其他并发症发生风险<sup>[21-22]</sup>。GS 的推荐治疗目标是血钾  $> 3.0 \text{ mmol/L}$ , 血镁  $> 0.6 \text{ mmol/L}$ , 治疗首选为富含电解质的水果等食物。氯化钾的补充剂型可以为水剂、糖浆或缓释制剂。因为各种镁制剂的生物利用度不同, 临床建议补充镁剂时优先选择氯化镁、乳酸镁和天冬氨酸镁<sup>[23]</sup>。值得注意的是, 大剂量补充钾和镁可能导致严重的副作用, 包括胃溃疡、呕吐或腹泻以及其他异常生化表现, 因此临床应提倡个体化治疗, 需要在血生化达标与自觉症状可耐受之间找到平衡点。因此, 每次随访时, 医生应评估 GS 患者与低钾血症 (疲劳、肌肉无力、便秘、心律不齐)、低镁血症 (手足抽搐、痉挛、感觉异常、关节和肌肉疼痛) 有关的主诉。当患者持续存在低钾血症并伴有相关症状, 补钾治疗效果不好或不能耐受副作用时, 可考

虑使用醛固酮受体拮抗剂(螺内酯可拮抗醛固酮活性,减少尿钾排泄从而升高血钾)治疗,选择性醛固酮拮抗剂依普利酮副反应则相对较少<sup>[24]</sup>。但相关研究<sup>[25]</sup>提出,螺内酯的补钾效果可能优于依普利酮,且口服补钾联合螺内酯可更有效地提高血钾水平。因前列腺素 E2 (PGE2) 水平高, Bartter 综合征可采用前列腺素合酶抑制剂 (NASIDs) 进行治疗,但 GS 患者的 PGE2 水平通常是正常的。在一项随机对照试验 (RCT)<sup>[26]</sup> 中,低钾血症的获益校正被胃肠道副反应、肾损伤等副作用抵消。目前也有研究<sup>[27]</sup> 采用肾素-血管紧张素系统抑制剂(血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂)治疗 GS, 但 GS 患者通常血压不高且多处于低血容量状态,故药物应用受限,患者如果出现严重呕吐或腹泻,应停止用药。

一般情况下, GS 患者的长期预后较好,但疲劳程度可能会影响某些患者的日常活动,长期慢性低钾血症和低镁血症也会导致机体代谢紊乱、心律不齐甚至慢性肾脏病。因此,临床建议 GS 患者每年应接受 1~2 次专科随访,并根据临床症状监测血生化指标。

#### 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: 221-235.

[2] LÜ Q, ZHANG Y, SONG C, *et al.* A novel SLC12A3 gene homozygous mutation of Gitelman syndrome in an Asian pedigree and literature review [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 (3): 333-340.

[3] 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): 24-30.

[4] 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.

[5] SUBRAMANYA A R, ELLISON D H. Distal convoluted tubule [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2147-2163.

[6] MCCORMICK J A, ELLISON D H. Distal convoluted tubule [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(1): 45-98.

[7] ELISAF M, PANTELI K, THEODOROU J, *et al.* Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia [J]. *Magnes Res*, 1997, 10(4): 315-320.

[8] VIERING D H H M, DE BAAIJ J H F, WALSH S B, *et al.* Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1123-1135.

[9] ELLISON D H. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes [J].

*Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279(4): F616-F625.

[10] FULCHIERO R, SEO-MAYER P. Bartter syndrome and gitelman syndrome [J]. *Pediatr Clin N Am*, 2019, 66(1): 121-134.

[11] 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.

[12] 聂冬英, 楼雪勇. SLC12A3 基因新突变致 gitelman 综合征伴代谢综合征一例报道 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28 (8): 625-628.

[13] WU K L, CHENG C J, SUNG C C, *et al.* Identification of the causes for chronic hypokalemia: importance of urinary sodium and chloride excretion [J]. *Am J Med*, 2017, 130(7): 846-855.

[14] CRUZ A J, CASTRO A. Gitelman or Bartter type 3 syndrome A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2012007929.

[15] VERHAVE J C, BECH A P, WETZELS J F, *et al.* Hepatocyte nuclear factor 1beta-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 345-353.

[16] LIN S H, CHENG N L, HSU Y J, *et al.* Intrafamilial phenotype variability in patients with gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): 304-312.

[17] LIU S, KE J, ZHANG B, *et al.* A novel compound heterozygous variant of SLC12A3 gene in a pedigree with gitelman syndrome co-existent with thyroid dysfunction [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(10): 889-893.

[18] 孙易红, 王晓书, 任艳, 等. Gitelman 综合征患者的遗传学研究 [J]. *华西医学*, 2021, 36(4): 488-492.

[19] MIAO M, ZHAO C Q, WANG X L, *et al.* Clinical and genetic analyses of Chinese patients with Gitelman syndrome [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 15027859.

[20] ZHA B, ZHENG P, LIU J, *et al.* Coexistence of Graves' Disease in a 14-year-old young girl with Gitelman Syndrome [J]. *Clin Endocrinol: Oxf*, 2015, 83(6): 995-997.

[21] WHANG R, WHANG D D, RYAN M P. Refractory potassium repletion: a consequence of magnesium deficiency [J]. *Arch Intern Med*, 1992, 152(1): 40-45.

[22] KNOERS N V. Gitelman syndrome [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006, 13(2): 148-154.

[23] RANADE V V, SOMBERG J C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans [J]. *Am J Ther*, 2001, 8(5): 345-357.

[24] 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): 712-716.

[25] 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.

[26] BLANCHARD A, VARGAS-POUSSOU R, VALLET M, *et al.* Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (2): 468-475.

[27] BRAMBILLA G, PEROTTI M, PERRA S, *et al.* It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(3): 594-598.