

## • 案例分析 •

## SLC12A3 基因突变致成人 Gitelman 综合征 1 例

管勤朝<sup>1</sup>, 李祖芳<sup>1</sup>, 和倩<sup>2</sup>, 朱高洋<sup>3</sup>, 管风云<sup>4△</sup>

(1. 大理大学第一附属医院内分泌科, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院感染科, 云南 大理 671000; 3. 大理大学第一附属医院儿科, 云南 大理 671000; 4. 孝感市第一人民医院放射影像科, 湖北 孝感 432000)

**[摘要]** 该文报道了 1 例病史长达 3 年低钾血症患者, 其症状隐匿缺乏特异性, 完善相关检查发现患者低血钾、正常血镁、代谢性碱中毒、低尿钙症及肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性升高, 同时合并子宫多发肌瘤, 排除长期使用利尿剂、泻药、质子泵抑制剂、氨基糖苷类药物, 明显禁食偏食、慢性呕吐、腹泻等情况, 拟诊为 Gitelman 综合征(GS)。完善 GS/Bartter 综合征相关基因检测后明确诊断, 其基因突变位点为 c. 1567G>A; p. (Ala523Thr)、c. 2543A>T; p. (Asp848Val), 均被证实是新发现的突变位点。

**[关键词]** Gitelman 综合征; 低钾血症; SLC12A3 基因

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 22. 039

**中图分类号:** R58

**文章编号:** 1009-5519(2023)22-3958-03

**文献标识码:** B

Gitelman 综合征<sup>[1]</sup>(GS) 又称家族性低钾低镁综合征, 是以低钾血症、低镁血症、代谢性碱中毒、低尿钙和高肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性及正常或偏低血压为主要表现的一种罕见遗传性肾小球疾病。GS 多为常染色体隐性遗传疾病, 是由编码噻嗪类敏感的钠-氯共同转运体(NCCT)的 SLC12A3 基因突变引起的。鉴于其非特异性症状的特点, 临床上容易漏诊、误诊, 因此尽早诊断并采取积极治疗措施可降低 GS 患者出现严重电解质紊乱、感染、肾功能衰竭等风险。现报道 SLC12A3 基因突变致成人 GS 1 例, 旨在加强对该病的认识。

### 1 临床资料

患者女, 47 岁, 父母非亲近婚配, 以“发现血钾低 3 年余”入院。既往体健, 否认利尿剂、特殊疾病药物服用史, 否认明显禁食偏食、慢性呕吐、腹泻等情况, 无家族性疾病, 其直系亲属无类似病史。患者 2017 年因跌伤到大理大学第一附属医院(本院)就诊, 完善相关检查提示: 血 K<sup>+</sup> 2.54 mmol/L, 诊断“低钾血症”, 予“氯化钾缓释片 1 g 每天 3 次口服”补钾等治疗后, 血 K<sup>+</sup> 恢复正常(具体不详), 其后患者未定期随访复查, 于 2020 年 9 月 3 日至本院门诊查血 K<sup>+</sup> 2.19 mmol/L, 复查 K<sup>+</sup> 2.22 mmol/L。询问病史, 患者无乏力、四肢麻木、手足抽搐、多尿、嗜盐、口渴等不适, 为进一步明确低钾血症原因, 患者收入本院内分泌科住院治疗。入院查体: 体温 35.5 °C, 心率 85 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 101/66 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 言语流利, 无满月脸、突眼等, 甲状腺功能正常, 心、肺、腹查体未见异常, 四肢肌力、肌张力正常, 四肢活动自如, 病理征阴性。辅助检

查: 血常规、肝肾功能、凝血功能、甲状腺功能、心肌酶谱、抗核抗体谱、自身免疫抗体、高血压卧立位试验均正常。皮质醇节律: 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 7.2 pmol/L (08:00)、3.5 pmol/L (16:00)、1.5 pmol/L (00:00); 血皮质醇 (COR) 11.17 μg/dL (08:00)、1.8 μg/dL (16:00)、2.14 μg/dL (00:00)。动脉血气、血电解质、尿电解质, 显示低血钾、低尿钙、代谢性碱中毒, 结果见表 1。立卧位 RAAS 水平检测结果见表 2。妇科彩色多普勒超声(彩超)示: 子宫大, 子宫多发肌瘤声像; 宫腔内稍高回声区并少量积液声像(性质待查)。心电图、胸部 X 线片、腹部彩超、肾上腺 CT、肾 CT、肾血管彩超均未见异常。外送金域检验 GS/Bartter 综合征(BS)相关基因检测结果回报检测到基因变异, 需结合临床, 见表 3。临床诊断: GS; 多发性子宫肌瘤。诊疗经过: 该患者无明显禁食、偏食, 无恶心、呕吐、腹泻等病史, 暂不考虑消化道摄入不足或消化道、皮肤丢失过多引起的低钾血症。入院后血甲状腺素功能正常, 不支持甲状腺功能亢进引起转移性低钾血症。该患者 24 h 尿钾排泄增加, 提示肾性失钾, 否认利尿剂、特殊疾病药物服用史; 动脉血气分析提示代谢性碱中毒, 不支持肾小管酸中毒。完善肾上腺 CT、肾 CT、肾血管彩超均未见异常, 故不考虑肾素瘤、肾动脉狭窄。患者血压不高且无神经肌肉功能障碍等表现, 但血肾素高, 不支持原发性醛固酮增多症, 需考虑 BS 或 GS 可能。进一步完善 GS/BS 相关基因检测, GS 诊断明确。入院后给予患者静脉及口服补钾治疗, 出院前复查 K<sup>+</sup> 3.1 mmol/L, Mg<sup>2+</sup> 0.8 mmol/L, 见图 1。患者于 1 周、1 个月后至本院门诊复查, 其 K<sup>+</sup> 维持在正常低限水平, 达到 GS 诊疗目标

△ 通信作者, E-mail: 2385462590@qq.com。

水平,目前情况可。

表 1 患者的血电解质、24 h 尿电解质、血气分析

日期	血 K <sup>+</sup> (mmol/L)	血 Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	24 h 尿钾 (mmol/L)	24 h 尿钙 (mmol/L)	pH 值	BE (mmol/L)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)
2020 年 9 月 4 日	2.0	0.69	2.23	73.8	0.45	7.46	4.6	28.2
参考值	3.5~5.5	0.66~1.07	2.15~2.55	36.0~90.0	2.5~7.5	7.35~7.45	-3.0~3.0	21.0~26.8

注:BE 为碱剩余;HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 为酸中毒。

表 2 患者立卧位 RAAS 水平

体位	日期	肾素(μIU/mL)	醛固酮(ng/dL)	醛固酮/肾素
卧位	2020 年 9 月 4 日	103.9	6.2	0.06
参考值		2.8~39.9	3.0~23.6	<3.7
立位	2020 年 9 月 4 日	217.5	5.8	0.03
参考值		4.4~46.1	3.0~35.3	<3.7

表 3 外送金域基因检测结果

基因	染色体位置	参考序列	位置	cDNA 水平	蛋白水平	状态	变异分类
SLC12A3	chr16:56914165	NM_000339.2	Exon12	c.1567G>A	p.(Ala523Thr)	杂合	意义未明
SLC12A3	chr16:56914165	NM_000339.2	Exon21	c.2543A>T	p.(Asp848Val)	杂合	意义未明

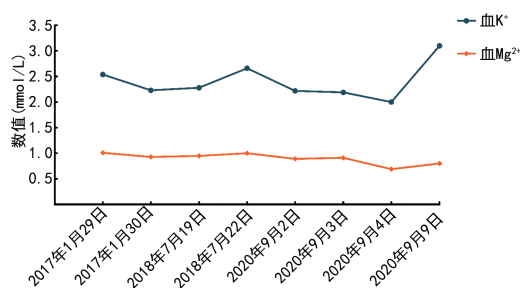


图 1 患者既往及入院后血 K<sup>+</sup> 及血 Mg<sup>2+</sup> 波动情况

## 2 讨论

GS 由美国医师 GITELMAN 等于 1966 年第一次报道,长期以来 GS 被认为是 BS 的一个亚型,直至 1996 年 SIMON 等首次克隆出编码 NCCT 的 SLC12A3 基因的 cDNA,才从分子水平证实 GS 为不同于 BS 的一种新疾病,也为 GS 的确诊提供了理论依据<sup>[1]</sup>。通过搜索人类基因突变数据库(HGDM, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>),作者发现 GS 患者 SLC12A3 基因有 500 多个突变位点,包括错义突变、无义突变、移码突变、剪切突变、缺失突变、插入位点突变等,其中错义突变是最常见的突变类型,复合杂合突变多于纯合突变<sup>[2]</sup>。据报道,临床诊断 GS 的患者中直接行基因测序检测到只有 1 个 SLC12A3 基因突变位点占 18%~40%,因此其往往存在基因重排等。为此, VARGAS-POUSSOU 等<sup>[3]</sup>对 448 例 GS 患者进行基因测序,发现错义突变约占 GS 的 59%,6% GS 患者 SLC12A3 基因存在重复序列而可能发生基因重排。而一项关于我国 GS 患者 SLC12A3 基因分析显示,最常见的为 Thr60Met 突变<sup>[4]</sup>。其中人群基因突变频率较高的为 p. T60M 和 p. D486N,中国 GS 诊治专家共识指出,SLC12A3 基因纯合突变或复

合杂合突变可确诊 GS,单杂合突变则需结合临床具体分析<sup>[5]</sup>。

GS 病理生理机制是由定位于 16 号染色体长臂(16q13)SLC12A3 基因突变造成其编码的位于肾远曲小管(DCT)噻嗪类敏感的 NCCT 功能障碍,导致 DCT NaCl 重吸收降低,血容量的降低引起 DCT 和集合管对 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 及 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交换的代偿性升高,从而使 H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 在小管液中的浓度增加而发生低钾血症和代谢性碱中毒。另外,血容量降低继发性激活 RAAS 及上皮细胞钠离子通道(ENaC)的活性,造成 K<sup>+</sup> 流失,继而出现低钾血症及高尿钾<sup>[6]</sup>。国外学者研究发现,GS 患者出现低镁血症的原因,一方面,DCT 顶膜和胃肠道的镁通道瞬时受体电位阳离子通道 M 亚族成员 6(TRPM6)表达下调,使肾脏和胃肠对 Mg<sup>2+</sup> 的重吸收降低,Mg<sup>2+</sup> 排泄进而增多,血液中 Mg<sup>2+</sup> 降低<sup>[7-8]</sup>;另一方面,近端 DCT 细胞萎缩致使尿液中 Mg<sup>2+</sup> 排泄增多,也使 GS 患者血液中 Mg<sup>2+</sup> 浓度降低<sup>[9]</sup>。GS 患者出现低尿钙一部分原因是 DCT 容量不足,进而使得近端肾小管继发钙离子被动吸收增加,故其尿钙排泄减少。另外,NCCT 蛋白缺失所产生的电化学梯度,使基底膜侧的 Ca<sup>2+</sup> 重吸收入血增多,顶膜侧 DCT 段的钙离子通过瞬时受体电位阳离子通道 V 亚族成员 5(TRPV5)介导的钙离子进入细胞增加<sup>[8,10]</sup>。传统观点认为低镁血症、低尿钙症是区分 GS 和 BS 的有效手段,但研究发现少数 GS 是由定位于染色体 1p36 区 CLCNKB 基因突变导致其编码的位于髓袢升支粗段和 DCT 上皮细胞的基底膜侧的 Cl<sup>-</sup> 通道蛋白 CLC-Kb 功能障碍<sup>[11]</sup>,而典型 BS 与编码氯通道 CLC-Kb 的 CLCNKB 基因突变有关,因此两者常发生表型的重叠与交叉。最新研究发现,

CLCNKB、KCNJ10、FXD2、HNF1B 基因突变间接降低 NCCT 活性,也会出现 GS 类似表型,对于 Na<sup>+</sup> 消耗性肾小管疾病患者的遗传学研究已发现,MT-TI/MT-TF、KCNJ10/KCNJ16、ATP1A1/FXD2、CLCNKB 基因突变,这些新发现也强调了细胞代谢和基底膜电位在 DCT 中 Na<sup>+</sup> 重吸收的重要性<sup>[1]</sup>。

2017 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发表了 GS 的专家共识与指南<sup>[12]</sup>,支持 GS 诊断的指标:(1)慢性低血钾(血清 K<sup>+</sup> < 3.5 mmol/L,排除使用降钾类药物)合并肾脏排钾增加(随机尿中尿钾/尿肌酐大于 2.0 mmol/mmol);(2)代谢性碱中毒;(3)低血镁(血 Mg<sup>2+</sup> < 0.7 mmol/L)伴肾脏排 Mg<sup>2+</sup> 增加(Mg<sup>2+</sup> 排泄分数大于 4%);(4)低尿钙(成人随机尿中尿钙/尿肌酐小于 0.2 mmol/mmol);(5)血浆肾素水平或活性增高;(6)氯离子排泄分数大于 0.5%;(7)正常或偏低的血压;(8)肾脏超声未见明显异常,并且还要排除肾脏畸形或发育异常性疾病、出生前羊水过多、发病早于 3 岁、长期应用利尿剂或缓泻剂和长期高血压病史等。临床上诊断 GS“金标准”是 SLC12A3 基因中发现纯合突变或复合杂合突变,其诊断敏感性为 90%~100%,特异性为 100%<sup>[11-12]</sup>。

目前尚无治疗 GS 的特异性方法,《Gitelman 综合征诊疗中国专家共识(2021 版)》<sup>[5]</sup>指出 GS 治疗方法主要包括终身电解质替代治疗和基于发病机制的治疗,鉴于 GS 患者需长期口服药物治疗,因此 GS 的管理应实行个性化治疗并要求医生长期随访追踪,其目标血 K<sup>+</sup> ≥ 3.0 mmol/L、目标血 Mg<sup>2+</sup> ≥ 0.6 mmol/L,患者应每 4~6 个月至肾内科和内分泌科随诊 1 次,评估其电解质、靶器官受累等情况。临床实践中,作者发现绝大部分 GS 患者病情较轻,确诊该病后复诊常常不规律、不及时,依从性较差。但近年来前瞻性研究表明,GS 患者的生活质量大不如以前,甚至文献报道患者终末期阶段有发展为肾功能衰竭、心源性猝死的可能<sup>[1,11]</sup>。

综上所述,结合患者病史及既往在本院血 K<sup>+</sup> 及血 Mg<sup>2+</sup> 波动情况,本研究中患者为病史长达 3 年、血液中 Mg<sup>2+</sup> 正常、症状隐匿缺乏特异性,排除引起 GS 继发性因素后,最终通过基因检测发现为复合杂合突变,其基因突变位点为 c. 1567G > A; p. (Ala523Thr)、c. 2543A > T; p. (Asp848Val)。住院期间嘱患者高钾、高钠饮食,予“氯化钾缓释片 1 g 每天 3 次口服、静脉补钾”后,低钾血症得到了有效治疗。最后本文结合 GS 的病理生理机制和诊断标准进行全面分析,以期在临床实践中发现不明原因低钾血症对其诊疗有一定的参考作用。

#### 参考文献

[1] SCHLINGMANN K P, DE BAAIJ J H F. The genetic spectrum of Gitelman(-like) syndromes [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2022, 31

(5):508-515.

- [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 Investig*, 2016, 39(3):333-340.
- [3] VARGAS-POUSSOU R, DAHAN K, KAHILA D, et al. Spectrum of mutations in gitelman syndrome [J]. *J Am Society Nephrol*, 2011, 22(4):693-703.
- [4] ZENG Y, LI P, FANG S, et al. Genetic analysis of SLC12A3 gene in Chinese patients with gitelman syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:5942-5952.
- [5] 陈丽萌, 张抒扬, 张磊, 等. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识(2021 版) [J]. *罕见病研究*, 2022, 1(1):56-67.
- [6] NAESENS M, STEELS P, VERBERCKMOES R, et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: From gene to clinic [J]. *Nephron Physiol*, 2004, 96(3):65-78.
- [7] BLAINE J, CHONCHOL M, LEVI M. Correction. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [J]. *Clin J Am Society Nephrol*, 2015, 10(10):1886-1887.
- [8] NIJENHUIS T, VALLON V, VAN DERKEMP A W C M, et al. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia [J]. *J Clin Investigat*, 2005, 115(6):1651-1658.
- [9] FILIPPATOS T D, RIZOS C V, TZAVELLA E, et al. Gitelman syndrome: An analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(1):91-96.
- [10] LOFFING J. Altered renal distal tubule structure and renal Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> handling in a mouse model for Gitelman's syndrome [J]. *J Am Society Nephrol*, 2004, 15(9):2276-2288.
- [11] BEZZECCHERI A, DI GIOVANNI G, BELLI M, et al. The impact of gitelman syndrome on cardiovascular disease: From physiopathology to clinical management [J]. *Rev Cardiovascul Med*, 2022, 23(8):289.
- [12] 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.

(收稿日期:2023-03-04 修回日期:2023-10-26)