

· 病例报告 ·

Gitelman 综合征伴 Graves 病 1 例报道及文献复习

郭君平 何若男 王丽君

基金项目:浙江省科技公益技术应用研究计划项目(2017C37175)

Gitelman syndrome with Graves' disease: one case report and literature review Guo Junping*, He

Ruonan, Wang Lijun. * School of Medicine, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China

Corresponding author: Guo Junping, Email: guojp@zucc.edu.cn

Fund program: Public Welfare Technology Application Research Project of Zhejiang Province
(2017C37175)

Gitelman 综合征是一种常染色体隐性遗传疾病,临床上较为少见,而 Gitelman 综合征并发 Graves 病更为罕见,现将浙江省人民医院内分泌科收治的 1 例 Gitelman 综合征伴 Graves 病报道如下。

1 临床资料

患者,女,25 岁,已婚,汉族,江苏盐城人,因“发现血钾降低 5 个月,甲状腺功能亢进症(甲亢)20 d”入院。患者 5 个月前体检时发现血钾降低(约 2.3 mmol/L),自觉偶有头晕、四肢乏力及肌肉酸痛等症状,无手足抽搐,无活动障碍,无血压升高。曾于当地医院就诊,给予静脉补钾,口服“补达秀”等对症治疗,症状无明显改善,血钾维持在 2.3 ~ 3.0 mmol/L。20 d 前再次因四肢乏力就诊,查血钾 2.4 mmol/L, T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 升高,促甲状腺激素(TSH)降低,诊断为“甲亢”,给予丙基硫氧嘧啶片(PTU)50 mg 每日 3 次口服治疗,现为进一步明确低钾血症病因收入浙江省人民医院内分泌科。患者既往体质良好,生长发育正常,育有 1 子 1 女,无恶心、呕吐,无腹痛腹泻,无利尿剂使用病史,否认类似疾病家族史,其父母系近亲结婚。入院查体:体温 37.1℃,脉搏 87 次/min,血压 131/74 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),身高 164 cm,体重 72.5 kg,发育正常,无突眼,甲状腺可触及弥漫性 II 度肿大,质软,未触及结节,心肺无异常,双手无震颤,四肢肌力肌张力正常。辅助检查:血常规、便常规正常,尿常规:尿 pH

8.0 ↑。肝、肾功能正常。血脂:总胆固醇 3.45 mmol/L,甘油三酯 2.00 mmol/L ↑,高密度脂蛋白-胆固醇 0.99 mmol/L ↓,低密度脂蛋白-胆固醇 1.97 mmol/L ↓。血气分析: pH 7.48 ↑, PaO_2 88.3 mmHg, $PaCO_2$ 40.7 mmHg, HCO_3^- 29.4 mmol/L ↑,剩余碱 5.9 mmol/L ↑,渗透压 278 mosm/L ↓。生化:多次血钾 2.47 ~ 3.10 mmol/L ↓,血镁 0.55 mmol/L ↓,血钙 2.44 mmol/L,血磷 1.46 mmol/L,血氯 96.00 mmol/L,血钠 139.40 mmol/L。24 h 尿量 2100 ml,24 h 尿钾 96.6 mmol/24 h,24 h 尿氯 245 mmol/24 h ↓,24 h 尿钙 0.36 mmol/24 h ↓,24 h 尿钠 242.0 mmol/24 h。甲状腺功能: T_3 2.20 μg/L ↑ (0.61 ~ 1.81 μg/L), T_4 148.40 μg/L ↑ (45.00 ~ 109.00 μg/L), FT_3 9.44 ng/L ↑ (2.30 ~ 4.20 ng/L), FT_4 24.68 ng/L ↑ (2.90 ~ 18.00 ng/L), TSH 0.01 mIU/L ↓ (0.35 ~ 5.50 mIU/L),甲状腺球蛋白抗体 114.40 U/ml (0 ~ 115.00 U/ml),甲状腺过氧化物酶抗体 <28.00 U/ml (<60 U/ml), TSH 受体抗体 27.66 IU/L ↑ (<1.75 IU/L)。血浆醛固酮:卧位 181.2 pg/ml ↑ (30.0 ~ 160.0 pg/ml),立位 209.4 pg/ml (70.0 ~ 300.0 pg/ml)。血管紧张素 I:卧位 8.64 ng/ml,立位 14.97 ng/ml。血管紧张素 II:卧位 69.9 pg/ml ↑ (25.0 ~ 60.0 pg/ml),立位 74.4 pg/ml (50.0 ~ 120.0 pg/ml);肾素活性:卧位 >25.0 ng/ml⁻¹ · h⁻¹ ↑ (0.15 ~ 2.33 ng/ml⁻¹ · h⁻¹),立位 17.42 ng/ml⁻¹ · h⁻¹ ↑ (0.10 ~ 6.56 ng/ml⁻¹ · h⁻¹)。皮质醇功能正常。胸片、心电图正常。肝、胆、脾、胰、双肾及子宫附件 B 超正常。甲状腺 B 超提示:甲状腺双侧叶低回声结节,双侧颈部淋巴结探及,甲状腺实质回声改变伴血供稍丰富。甲状腺功能显像提示:甲状腺两叶弥漫

性肿大,摄碘功能增高,符合甲亢表现。诊断:Gitelman综合征合并Graves病。入院后给予口服及静脉补充氯化钾,加用螺内酯片20 mg每日3次、门冬氨酸钾镁片口服治疗,PTU控制甲亢等对症处理,患者自觉乏力头晕症状较前好转明显,复查血钾、血镁水平逐渐上升。出院两周后随访,患者血钾、血镁均已上升至正常水平。门诊随访2年,甲状腺功能正常,血钾 $3.1 \sim 3.6$ mmol/L,血镁 $0.72 \sim 0.90$ mmol/L。

2 讨论

Gitelman综合征又称为家族性低钾低镁血症,于1966年首次被Gitelman等提出并命名。Gitelman综合征是一种常染色体隐性遗传疾病,其主要致病点是位于染色体16q13的SLC12A3基因^[1]。现已发现该基因突变的位点达400多个,因此SLC12A3基因检测也被广泛的用于Gitelman综合征的诊断。据文献报道,Gitelman综合征在高加索人群中杂合子携带率约为1/100,而亚洲人群中杂合子携带率约为1/15.6,其全球发病率约为1/40 000^[2]。而Graves病则是多基因遗传病,是环境与易感基因相互作用的结果,但目前并没有循证医学的证据表明SLC12A3基因和Graves病的发病具有相关性^[3]。不过Gitelman综合征合并Graves病的个案仍可见报道^[4]。

Gitelman综合征的主要临床特点是“五低一高”即低血钾、低血镁、低尿钙、低血氯、低血压、肾素-血管紧张素-醛固酮活性增高和代谢性碱中毒^[5]。笔者报道的患者为成年女性,发育正常,临床特点符合Gitelman综合征典型的“五低一高”和代谢性碱中毒,曾给予单纯补钾治疗,但效果欠佳,而加用螺内酯并同时补镁治疗以后血钾水平上升;同时由于该患者甲状腺功能检查提示甲亢,影像学检查提示甲状腺弥漫性增大;此外该患者父母系近亲结婚,因此子代遗传病的发病率显著增加,最后该患者临床诊断为Gitelman综合征合并Graves病,但由于经济因素,未行基因检测,故该患者Gitelman综合征与Graves病是否存在相关性有待进一步考证。该病例中,患者于5个月前无故出现反复发作的低钾血症,但在此之前并无类似低钾病史。Gitelman综合征系常染色体隐性遗传病,那么患者出生时即已患Gitelman综合征,但在此前25年一直无临床症状,说明该患者Gitelman综合征造成的低钾血症等临床症状并不明显,这可能与Gitelman综合征的表型具有广泛的多样性相关^[6]。而此后患者又确诊患有Graves病,Graves病时过高的甲状腺素入血,并促使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性增高,加速 K^+ 的排泄和向细胞内转移,从而加重Gitelman综合征患者低钾血症的

相关症状^[7]。据此有理由推测笔者报道的患者正是由于Graves病的发病,才造成了患者此前一直无临床症状的Gitelman综合征开始出现反复的低钾血症。Zha等^[8]也曾报道类似病例1例。

Gitelman综合征的治疗主要是纠正电解质紊乱,对于临床症状不明显的Gitelman综合征患者,不建议给予药物治疗,鼓励患者进食高氯化钠和高钾食物;但对于大部分有低钾低镁等临床症状的患者,首选口服同时给予补钾和补镁治疗^[6]。血钾和血镁的目标水平需要维持在3.0 mmol/L和0.6 mmol/L以上;若存在持续性低钾血症情况时,可给予醛固酮拮抗剂、肾素-血管紧张素拮抗剂或非甾体类抗炎药等药物治疗。非甾体类抗炎药疗效最强但长期应用容易引起上消化道出血等症状^[9]。螺内酯等传统潴钾类利尿剂虽然效果良好,但长期应用也会有抗雄激素等不良反应,而选择性醛固酮拮抗剂依普利酮与传统醛固酮拮抗剂相比具有更高的选择性,对雄激素和孕激素受体的亲和力也更低,因而不良反应也更少,但依普利酮同时还有降压作用,长期应用时也要注意低血压等并发症的发生^[10]。笔者报道的患者由于是年轻女性且家庭经济状况欠佳,因此给予螺内酯口服治疗,并给予强化补钾、补镁以及PTU控制甲亢后,患者血钾、血镁均已上升至正常水平。但此后两年门诊随访过程中,虽然患者一直进行补钾、补镁及控制甲亢等对症治疗,甲状腺功能控制良好,但患者血钾及血镁水平始终在正常值下限周围波动,这也说明Gitelman综合征合并Graves病患者的治疗效果容易反复,须定期随访。

本文报道Gitelman综合征合并Graves病患者1例,供临床医师提供参考,与单纯Gitelman综合征患者相比,Gitelman综合征合并Graves病患者的低钾血症等症状更容易出现也更严重,而本例患者经补钾、补镁治疗后,症状改善明显,但其长期疗效仍有待进一步随访和观察。

参 考 文 献

- [1] Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-3-22.
- [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): 327-331.
- [3] 董晖, 郎艳华, 邵泽平, 等. Gitelman综合征合并甲状腺疾病: 两例患者SLC12A3基因分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(5): 395-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.05.015.

- [4] Mizokami T, Hishinuma A, Kogai T, et al. Graves' disease and Gitelman syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84 (1): 149-150. DOI:10.1111/cen.12829.
- [5] 祝洁, 袁晓岚, 张曼娜, 等. 三例 Gitelman 综合征患者临床特点及基因突变分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32 (7): 590-593. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.07.013.
- [6] 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): 104-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.02.005.
- [7] Baldane S, Ipekci SH, Celik S, et al. Hypokalemic paralysis due to thyrotoxicosis accompanied by Gitelman's syndrome[J]. *Indian J Nephrol*, 2015, 25 (2): 103-105. DOI:10.4103/0971-4065.140719.
- [8] 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. DOI:10.1111/cen.12800.
- [9] 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. DOI: 10.1681/ASN.2014030293.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.09.021.

(收稿日期:2018-05-24)

(上接第 414 页)

- [11] Pullen TJ, Rutter GA. Could lncRNAs contribute to β -cell identity and its loss in type 2 diabetes [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41 (3): 797-801. DOI:10.1042/BST20120355.
- [12] Wang X, Chang X, Zhang P, et al. Aberrant expression of long non-coding RNAs in newly diagnosed type 2 diabetes indicates potential roles in chronic inflammation and insulin resistance[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (6): 2367-2378. DOI: 10.1159/000484388.
- [13] Yin DD, Zhang EB, You LH, et al. Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and insulin secretion in mouse pancreatic β cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35 (5): 1892-1904. DOI:10.1159/000373999.
- [14] Morán I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2012, 16 (4): 435-448. DOI:10.1016/j.cmet.2012.08.010.
- [15] Wang Y, Hu Y, Sun C, et al. Down-regulation of Risa improves insulin sensitivity by enhancing autophagy [J]. *FASEB J*, 2016, 30 (9): 3133-3145. DOI:10.1096/fj.201500058R.
- [16] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48 (3): R45-R53. DOI: 10.1530/JME-12-0008.
- [17] Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469 (2): 319-325. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.11.048.
- [18] Braconi C, Kogure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30 (47): 4750-4756. DOI: 10.1038/onc.2011.193.
- [19] Bagge A, Clausen TR, Larsen S, et al. MicroRNA-29a is up-regulated in beta-cells by glucose and decreases glucose-stimulated insulin secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426 (2): 266-272. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.08.082.
- [20] Xu B, Gerin I, Miao H, et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (12): e14199. DOI: 10.1371/journal.pone.0014199.
- [21] Liu S, Xu R, Gerin I, et al. SRA regulates adipogenesis by modulating p38/JNK phosphorylation and stimulating insulin receptor gene expression and downstream signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e95416. DOI:10.1371/journal.pone.0095416.
- [22] Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (2): 941-951. DOI:10.1167/iovs.13-13221.
- [23] Yan C, Chen J, Chen N. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22640. DOI: 10.1038/srep22640.
- [24] Filozof C, Goldstein BJ, Williams RN, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: limited available treatment options but promising drugs in development and recent progress towards a regulatory approval pathway [J]. *Drugs*, 2015, 75 (12): 1373-1392. DOI: 10.1007/s40265-015-0437-3.
- [25] Leti F, Legendre C, Still CD, et al. Altered expression of MALAT1 lncRNA in nonalcoholic steatohepatitis fibrosis regulates CXCL5 in hepatic stellate cells [J]. *Transl Res*, 2017, 190: 25-39. e21. DOI:10.1016/j.trsl.2017.09.001.
- [26] Gao Y, Wu F, Zhou J, et al. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (22): 13799-13811. DOI:10.1093/nar/gku1160.
- [27] Petry CJ, Evans ML, Wingate DL, et al. Raised late pregnancy glucose concentrations in mice carrying pups with targeted disruption of H19delta13 [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (1): 282-286. DOI: 10.2337/db09-0757.
- [28] Kallen AN, Zhou XB, Xu J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 52 (1): 101-112. DOI:10.1016/j.molcel.2013.08.027.
- [29] Zgheib C, Hodges MM, Hu J, et al. Long non-coding RNA lethe regulates hyperglycemia-induced reactive oxygen species production in macrophages [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0177453. DOI:10.1371/journal.pone.0177453.

(收稿日期:2018-01-26)