

Gitelman 综合征合并 Graves 病一例

· 病例报告 ·

刘海波, 李晓娜, 张思敏

作者单位: 264001 山东,烟台芝罘医院内分泌科(刘海波); 264001 山东,青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科(李晓娜); 100000 北京,北京大学人民医院内分泌科(张思敏)

作者简介: 刘海波,医学硕士,副主任医师,研究方向:内分泌疾病的诊治。E-mail:258079088@qq.com

[关键词] Gitelman 综合征; Graves 病; 低钾血症; 基因检测
[中图分类号] R 587 [文章编号] 1674-3806(2023)01-0083-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.17

1 病例介绍

患者,女,24 岁,以“间断四肢无力 4 年余”入院。患者 2017 年间断出现四肢无力,伴四肢麻木及多汗,偶有双手搐搦,呈爪型,无法伸展。患者自诉多于感冒及腹泻后出现上述症状,伴心慌、手抖。曾查血钾 2.2 mmol/L,于外院诊断为“甲亢并低钾性周期性麻痹”,给予“氯化钾缓释片(3 g/d)”补钾,并给予“丙硫氧嘧啶片(50 mg,3 次/d)”抑制甲状腺素合成,甲状腺功能正常。血钾仍偏低,偶测其波动于 2.41~2.99 mmol/L。2017 年 7 月 4 日患者自诉感冒后再次出现四肢无力、麻木,双手搐搦,自服“氯化钾缓释片(1.0 g,3 次/d)”,症状无好转,为进一步诊治入院。患者无明显多饮、多尿,夜尿 0~1 次/d,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,饮食可。既往体健,无手术及外伤史,无药物及食物过敏史。月经史无特殊,未婚未育。患者否认类似疾病家族史。入院查体:体温 36.2℃,脉搏 76 次/min,呼吸 18 次/min,血压 96/62 mmHg。身高 164 cm,体重 48 kg,体质指数 17.8 kg/m²,发育正常。体型消瘦,眼球无外突。左侧甲状腺Ⅱ度肿大,右侧甲状腺Ⅲ度肿大,质软,无触痛及结节。心肺腹检查未见异常。双手无震颤,肌力、肌张力及生理反射正常。无病理反射。2019 年 7 月 2 日甲状腺功能 3 项检查结果:FT₃ 7.1 pmol/L,FT₄ 15.05 pmol/L,TSH 4.85 μIU/ml。血钾 2.41 mmol/L。入院后尿 pH 值 7.5,尿糖阴性,尿蛋白阴性,尿比重 < 1.005。血气分析:pH 值 7.46,实际碳酸氢盐 31 mmol/L,二氧化碳总量 32 mmol/L,标准碳酸氢盐 30 mmol/L,标准碱剩余 6,阴离子间隙 6。多次电解质检测示血钾

波动于 2.31~2.98 mmol/L,血镁 0.75~0.78 mmol/L,钠 133.5~142.0 mmol/L,钙 2.38~2.45 mmol/L,氯 93.1~101 mmol/L,血磷 1.13 mmol/L。肝肾功、血脂、心肌酶、血常规、大便常规、甲状腺过氧化物酶抗体正常范围。促甲状腺素受体抗体 < 0.3 IU/L。肾素-血管紧张素-醛固酮系统检查结果:卧位醛固酮 136.62 pg/ml,肾素活性 7.23 ng/(ml·hr),血浆醛固酮-肾素活性比值 1.89;立位醛固酮 2 006.45 pg/ml,肾素活性 19.91 ng/(ml·hr),血浆醛固酮-肾素活性比值 10.08。甲状旁腺激素 46 pg/ml。24 h 尿钾 178.54 mmol(血钾 2.31 mmol/L),24 h 尿钠 274.34 mmol,24 h 尿钙 2.26 mmol,24 h 尿磷 23.70 mmol。辅助检查:泌尿系统、双肾动脉、子宫附件超声未见明显异常,心电图示窦性心律,T 波改变,可见 U 波,胸片示左上肺小斑片影,肾上腺增强 CT 示左侧肾上腺略粗。患者成年起病,消瘦体型,持续低钾血症,尿钾排泄增多,血压偏低,合并代谢性碱中毒、继发性肾素-醛固酮水平升高,血镁偏低、尿钙低,考虑 Gitelman 综合征可能性大,对 SLC12A3 基因的所有外显子进行 PCR 扩增,对产物进行双脱氧末端终止法测序,并用对侧引物对突变进行再测序来验证诊断。根据 NM_000339.1 基因序列作为参照,发现突变位点为 T60M 和 T649M(见图 1)。诊断为 Gitelman 综合征(Gitelman syndrome, GS)。给予口服氯化钾缓释片(1 g,3 次/d)、螺内酯(20 mg,3 次/d)纠正低钾,甲硫咪唑控制甲亢。经上述治疗后,四肢乏力改善,肢体麻木症状消失,无多汗及双手搐搦。复查血钾 3.31 mmol/L,好转出院。

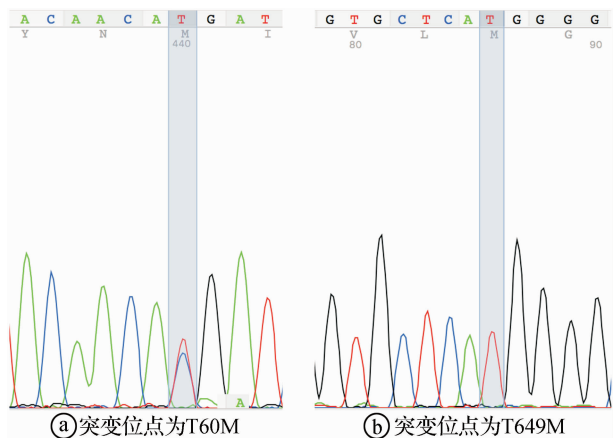


图1 患者基因突变位点表现图

2 讨论

2.1 GS 是一种肾小管失盐性疾病,为常染色体隐性遗传病,1966 年由 Gitelman 等首次报道。GS 的典型临床表现包括五低一高(低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、血压偏低及肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高)和代谢性碱中毒^[1]。GS 发病由 16 号染色体长臂上的 SLC12A3 基因突变所致。该基因负责对噻嗪类利尿剂敏感的 Na^+/Cl^- 共同转运体(Na-Cl cotransporter, NCCT)进行编码。NCCT 表达基因的突变会导致 Na^+ 和 Cl^- 在远端集合管出现重吸收障碍,从而导致出现一系列临床症状^[2]。基因检测是 GS 诊断的金标准,确定诊断标准为 SLC12A3 基因中发现了 2 个位点的致病突变。近年来,不断有新的致病基因被发现,现已发现该基因突变的位点达 400 多个,因此 SLC12A3 基因检测被广泛用于 GS 的诊断^[3]。因突变位点不同,本病的临床表现也不尽相同,发病年龄、低钾血症及低镁血症程度都有不同,这可能与 GS 表型有广泛的多样性有关^[4]。Batter 综合征也是肾性失钾导致低钾血症的常见原因,临床上比 GS 更为多见,既往研究认为 GS 是 Batter 综合征的一个亚型,但随着基因诊断技术的发展,GS 作为一种独立的疾病得到了证实。相比较 Batter 综合征而言,GS 通常发病偏晚,多在青春期或成年发病,症状较轻,除肌无力症状外,肢体麻木、手足搐搦相对多见^[5],而多尿、多饮不明显,生长发育和寿命一般不受影响。Graves 病在临床上更为常见,甲状腺毒症情况下,甲状腺激素分泌增加,同时交感神经兴奋,导致钾离子内流,产生转移性低钾,特别是在部分亚洲青年男性,可产生低钾性周期性麻痹。Graves 病合并低钾性周期性麻痹,多见于亚洲青年男性,女性罕见,也提示本患者低钾可能不仅仅是由甲亢所致。GS 及 Graves 病合并临床较罕见,检索国内外文献目前仅有数例报道^[6-12]。

2.2 本例患者低钾血症与 Graves 病同步出现,曾长期诊断为甲亢合并低钾性周期性麻痹。但经药物治疗后甲亢病情好转,低钾血症仍反复出现。本次入院完善检查后发现患者存在低血钾、尿钾排泄增多、代谢性碱中毒、低尿钙、肾素活性增高、血压偏低等特点,且肾脏超声无异常表现,基因检测为 SLC12A3 的双等位基因失活突变,考虑 GS 诊断成立。患者 GS 导致低钾血症与 Graves 病同步出现,不除外甲亢导致钾离子内流加重了原来的低钾状态,诱发了临床症状。Graves 病应用抗甲状腺药物治疗后好转,低钾血症一度好转,但因低钾病因没有去除,在应激因素作用下,患者病情再度反复。GS 目前无法治愈,治疗主要是纠正血清电解质异常、缓解症状。2017 年改善全球肾脏病预后组织发表的 GS 诊疗指南中建议将血钾和血镁浓度分别维持在 3.0 mmol/L 和 0.6 mmol/L 以上^[13]。大多数患者需要口服或静脉补钾,必要时联合保钾利尿剂,如螺内酯、氨苯蝶啶等,存在低镁血症时,应同时补镁。本患者 GS 合并 Graves 病,增加了诊断和鉴别诊断的难度。GS 和甲亢患者均可出现低钾、肢体无力。但 Graves 病患者低血钾是因短时间内大量钾离子内流入细胞所致,为转移性低钾,故尿钾不高,且多为一过性低钾,可自行恢复,可与 GS 所致低钾鉴别。患者 CT 示左侧肾上腺略粗,现无肾上腺激素分泌过多证据,暂未明确是否与 GS 有关。

综上所述,对于 Graves 病合并低钾、肢体无力患者,在甲亢控制好转后,低钾症状无明显改善,需及时排查其他导致低钾的疾病,包括 Batter 综合征、GS 等少见遗传性疾病,尽早给予对症治疗,改善患者临床症状和生化指标。在条件允许时,尽可能联系患者亲属完善相关病变基因筛查,明确相关疾病家系谱。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update[J]. Endocrine, 2012, 41(1): 53-57.
- [3] 郭君平, 何若男, 王丽君. Gitelman 综合征伴 Graves 病 1 例报道及文献复习[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(6): 426-428.
- [4] 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.
- [5] Sung CC, Chen YS, Lin SH. Family paralysis[J]. Lancet, 2011, 377(9762): 352.
- [6] 宋 敏, 王 娜, 李 震, 等. 甲状腺毒症合并 Gitelman 综合征 2 例临床特征及基因突变分析[J]. 江苏医药, 2021, 47(4): 424-428.
- [7] 彭 贝, 王 宏, 杨 雁, 等. 以 Graves 病首发现合并 Gitelman 综合征一例[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 382-384.

[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.

[9]

Zhou H, Liang X, Qing Y, et al. Complicated Gitelman syndrome and autoimmune thyroid disease: a case report with a new homozygous mutation in the SLC12A3 gene and literature review[J]. BMC Endocr Disord, 2018,18(1):82.

[10]

Imashuku S, Teramura-Ikeda T, Kudo N, et al. Concurrence of thyrotoxicosis and Gitelman's syndrome-associated hypokalemia-induced periodic paralysis[J]. Pediatr Rep, 2012,4(2):e18.

[11]

Mizokami T, Hishinuma A, Kogai T, et al. Graves' disease and Gitelman syndrome[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2016,84(1):149-150.

[12]

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.

[13]

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 2022-04-29] [本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

刘海波,李晓娜,张思敏. Gitelman 综合征合并 Graves 病一例[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):83-85.

类风湿关节炎致全血细胞减少 并发慢性创面修复一例

· 病例报告 ·

王 哲, 张 志, 李孝建, 刘昌玲

作者单位: 510220 广州,暨南大学附属广州红十字会医院烧伤整形外科
作者简介: 王 哲,在读硕士研究生,研究方向:创面修复。E-mail: qingqingivu@163.com
通信作者: 张 志,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:创面修复。E-mail: zhangzhicc48@163.com

[关键词] 全血细胞减少; 类风湿关节炎; 慢性溃疡; 创面修复
[中图分类号] R 641 [文章编号] 1674-3806(2023)01-0085-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.18

1 病例介绍

患者,女,56岁,2020年9月19日收治于暨南大学附属广州红十字会医院烧伤整形外科,既往确诊“类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)”25年余,长期规律服用“黄藤片0.2g,3次/d”,病情控制不佳。2015年,患者双小腿胫前区中下段皮肤无明显诱因出现红肿、瘙痒,搔抓后皮肤破溃不能自愈,在当地医院予抗感染、创面换药等处理后创面暂时好转。该部位皮肤反复破溃,多次就诊于当地医院,予换药、抗感染等处理后创面可好转。2020年,患者双小腿皮肤再次破溃,经当地医院换药治疗后效果不佳,创面扩大并伴有红、肿、热、痛及异味,转诊至暨南大学附属广州红十字会医院。入院时体温36.3℃,呼吸27次/min,心率103次/min,血压85/55mmHg。贫血貌,结膜、口唇及手指甲床苍白,神志淡漠,精神萎靡,体型消瘦,身高162cm,体重40kg,四肢乏力(肌力Ⅱ级),车床入院,双侧近端指间关节天鹅颈畸

形,双足趾关节呈纽扣畸形。创面位于双小腿胫前区中下段,左侧约15cm×4cm,右侧约24cm×6cm,表面有大面积暗红色干痂覆盖,痂下有脓性分泌物(黄白色),异味明显。部分基底为苍白水肿肉芽组织,易渗血,创缘稍有红肿,皮温较周围升高,创周皮肤有不同程度的色素沉着。实验室检查:白细胞 0.89×10^9 个/L,红细胞 2.03×10^{12} 个/L,血小板 48×10^9 个/L,血红蛋白49g/L,平均血红蛋白量21.5pg,平均红细胞体积76.6fl。抗链球菌溶血素“O”试验868.0IU/ml,类风湿因子3520.0IU/ml,C反应蛋白243.7mg/L,白介素-697.35pg/ml,降钙素原3.1ng/ml,白蛋白12.1g/L,前白蛋白15mg/L。凝血酶原时间22.4s,国际标准化比值1.97,活化部分凝血活酶时间65.7s。创面微生物培养提示:(1)类香味菌属;(2)纹带棒状杆菌(药敏提示两者对大多数抗生素敏感)。入院诊断:(1)双小腿慢性溃疡伴感染;(2)高活动度RA;(3)全血细胞减少症;(4)低白蛋白血症;(5)重度营