

儿童巴特综合征 12 例临床分析

王成月,刘利,李小双,解启莲

(安徽省儿童医院儿内科,安徽 合肥 230051)

摘要:目的 分析儿童巴特综合征(BS)的临床表现,进一步掌握 BS 的临床表现、诊断与分型、治疗和预后。方法 对 12 例 BS 患儿的临床资料进行回顾性分析,并复习国内外相关文献。结果 儿童 BS 在治疗前均有生长发育迟缓、消瘦,并常伴有呕吐、长期腹泻、烦渴、多尿等非特异性临床表现。12 例 BS 患儿中首发症状为手足搐搦和抽搐各 1 例。实验室检查可见血肾素增高、血醛固酮增高、低血钾、低血钠、低血氯及代谢性碱中毒。经早期诊断及治疗,预后大部分良好,未坚持治疗患儿可致死。结论 儿童 BS 临床症状多样,但目前发病机制尚不明确,主要经补钾、补钠、补镁及吡嗪美辛、安体舒通等联合治疗,坚持服药,大多预后良好。

关键词:儿童;巴特综合征;临床

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.017

The clinical diagnosis, treatment and prognosis analysis of 12 children with Bartter syndrome

WANG Chengyue, LIU Li, LI Xiaoshuang, XIE Qilian

(Department of Pediatric Internal Medicine, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui 230051, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical features of children with Bartter syndrome (BS), and to further master the clinical manifestations and classification, diagnosis, treatment and prognosis of BS. **Methods** The relevant literatures at home and abroad were reviewed, and the clinical data of 12 children with BS were analyzed. **Results** Before treatment, children with Bartter syndrome had malnutrition and growth retardation, often accompanied by vomiting, chronic diarrhea, polydipsia, polyuria, and other non-specific clinical manifestations. Of the twelve cases of Bartter syndrome there was one case with tetany and another case with convulsions as first symptom. Laboratory examination showed high levels of renin and aldosterone, low blood potassium, sodium, and chlorine and metabolic acidosis. After early diagnosis and treatment, the prognosis was mostly good. Stop of treatment could cause death. **Conclusions** Bartter syndrome had various clinical manifestations. Its pathogenesis is not clear, so the treatment methods mainly include supplement of potassium, sodium, magnesium together with indomethacin and spironolactone. By taking medication regularly, most patients have good prognosis.

Keywords: children; bartter syndrome; clinical

巴特综合征(BS)是一种常染色体隐性遗传的罕见疾病,以低钾血症、代谢性碱中毒、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和前列腺素系统的激活,而血压正常或偏低为主要临床特点的肾脏疾病。笔者对安徽省儿童医院儿内科自 2009 年 4 月—2017 年 6 月收住院治疗的 12 例 BS 患儿的临床表现、实验室资料、治疗和随访结果进行分析总结,以期医务工作者对本病有更好了解、掌握,以便早期诊断,早期治疗,缓解患儿症状。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽省儿童医院自 2009 年 4

月—2017 年 6 月收治的 12 例诊断明确的 BS 患儿资料,其中男 7 例,女 5 例;年龄 2 个月~15 岁,均无明确的家族史。监测 BS 患儿的血压均正常,临床表现多样,手足搐搦 1 例(8.3%),抽搐 1 例(8.3%),肌无力 1 例(8.3%),喂养困难 2 例(16.7%),异常面容 4 例(33.3%),呕吐 4 例(33.3%),烦渴、多饮、多尿 5 例(41.7%),生长发育迟缓及精神发育迟滞 12 例(100%)。所有患儿的病例资料查阅均得到监护人同意,此研究也得到安徽省儿童医院医学伦理委员会批准。

[13] 汪亮,刘耀升,刘蜀彬.糖皮质激素诱导股骨头坏死发病机制的研究进展[J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2015,10(5):60-66.

[14] 杨宇,徐子昂,凯赛尔江·艾合买提,等.激素性股骨头坏死治

疗研究进展[J].临床军医杂志,2015,43(12):1316-1319.

[15] 徐海涛.激素性股骨头坏死中骨代谢改变的研究进展[J].医学综述,2015,21(2):230-232.

(收稿日期:2016-10-31,修回日期:2016-11-21)

表 1 12 例 BS 患儿治疗前后实验室检查结果/ $\bar{x} \pm s$

检测项目	治疗前	治疗后	前后差值	配对 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
血钾/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.11 ± 0.45	3.27 ± 0.39	1.16 ± 0.28	14.351	0.000
血钠/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	123.63 ± 10.77	133.96 ± 7.32	10.33 ± 3.42	10.463	0.000
血氯/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	80.05 ± 14.27	89.13 ± 7.52	9.08 ± 1.89	16.642	0.000
血钙/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.85 ± 0.33	2.42 ± 0.43	0.57 ± 0.55	3.590	0.003
血镁/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.72 ± 0.33	0.81 ± 0.18	0.09 ± 0.13	2.398	0.025
血 pH	7.56 ± 0.22	7.45 ± 0.21	-0.11 ± 0.10	4.150	0.000
尿 pH	7.55 ± 1.19	6.72 ± 0.63	-0.83 ± 0.52	5.520	0.000

1.2 BS 的诊断标准 目前国内外对 BS 尚无统一诊断标准,《临床儿科学》^[1]对 BS 的诊断要点:(1)低钾血症;(2)高尿钾;(3)代谢性碱中毒;(4)高肾素血症;(5)高醛固酮血症;(6)对外源性加压素不敏感;(7)肾小球旁器增生;(8)低氯血症;(9)血压正常。

1.3 排除标准 肾功能不全,继发因素如滥用利尿剂、缓泻药物及反复呕吐、甲亢等所致的假性 BS。

1.4 实验方法 分析 12 例 BS 患儿入院后的主要临床特点,采用生化分析仪检测血电解质、肾功能;采用放射免疫法测定肾素-血管紧张素;采用 B 超定位下经皮穿刺肾活检技术^[2]。采用 WHO 标准评价目前患儿生长发育状况,若低于 2 个标准差为生长发育迟缓^[3]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 版统计软件进行资料分析。观测资料主要为计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较为配对 *t* 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 BS 患儿治疗前后实验室检查结果 患儿血实验室检查显示患儿入院时均有低钾血症、低钠血症、低氯血症、代谢性碱中毒、血压正常、发育迟缓及智力低下,尿实验室检查显示其中 7 例尿比重 ≤ 1.005 ,10 例尿液 pH 值增高,3 例 24 h 尿钾明显升高,检查结果见表 1。12 例患儿中 10 例患儿肾素、血管紧张素 II 水平明显升高,10 例醛固酮升高,2 例醛固酮正常。6 例患儿心电图显示典型低钾改变波形,4 例左腕 X 线检查均示骨化中心落后于正常同龄儿。1 例行脑电图检查示脑电波背景节律紊乱。12 例肾脏 B 超检查,其中 8 例双肾实质回声增强,6 例双肾实质弥漫性病变,3 例双肾体积增大,1 例左肾上极小结石,1 例双肾多发小结晶。5 例肾活检示,3 例球旁器明显增生,1 例轻度系膜增生性肾小球肾炎及间质性病变;1 例球旁器无明显增生,但病理区为中度系膜增生性肾小球肾炎。

2.2 治疗及转归 12 例患儿均先予以静脉补钾后口服补钾,同时予口服保钾利尿剂螺内酯($1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服)及前列腺素合成酶抑制剂吲哚美辛($2 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服),为避免水钠潴留,从小剂量开始,对严重代谢性碱中毒患儿以盐酸精氨酸纠正,低镁血症患儿予硫酸镁或门冬酸钾镁对症补镁治疗。电解质紊乱逐渐纠正。有 1 例患儿用吲哚美辛调整到大剂量后发生十二指肠溃疡,随后将吲哚美辛减量至($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服),患儿十二指肠溃疡逐渐恢复正常,12 例患儿住院 1~3 周左右,患儿电解质基本恢复正常,3 例血气分析仍有轻度代谢性碱中毒,临床症状好转后出院。出院后定期复诊,遵医嘱继续服用氯化钾、螺内酯及吲哚美辛。患儿无特殊不适,平常身体容易感染,生长发育落后正常同龄儿,学习成绩一般水平。其中 1 例未按医嘱执行,患儿于出院后 2 个月左右死亡。

3 讨论

目前认为 BS 是一种非常罕见的常染色体隐性遗传性疾病,表现为一系列肾小管功能异常^[4],临床表现复杂多样,大多数在儿童期出现症状,也有在婴儿期及新生儿期发病者。主要症状为婴儿期喂养困难、体质量不增、烦渴、多尿、呕吐、嗜盐、乏力、血容量减少等,还可有肌肉无力、恶心、呕吐、便秘、遗尿、智力障碍、身材矮小,偶见手足搐搦和抽搐表现;有些患儿有特殊面貌,如面部呈三角形、外耳廓突出、耳位低、眼裂大、头围大、前额较突出、口角下垂、斜视。低血钾是诊断的关键,血钾可低至 $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,其它电解质紊乱,代谢性碱中毒,同时有高肾素血症和高醛固酮血症等。根据实验室检查结果及临床表现分为 3 种类型,即新生儿型、经典型及变异型;其中新生儿型与髓祥的升支粗段细胞膜离子通道缺陷有关,经典型与肾脏特异性 ClC-Kb 通道缺陷造成氯离子(Cl^{-})吸收障碍有关,变异型与远端肾小管皮质部 $\text{Na}^{+}/\text{Cl}^{-}$ 共同转运系

统缺陷有关,有报道其中新生儿型是更严重的 BS 类型^[5];根据基因突变可分为 SLC12A1、KCNJ1、CLCNKB、BSND、CASR、SLC12A3 六种类型^[6]。

BS 的发病机制尚不明确,主要与 Cl^- 蛋白通道缺陷造成 Cl^- 重吸障碍有关^[7]。目前有如下几种假说^[8]:(1)血管对血管紧张素失敏;(2)近端肾小管钠转运障碍;(3)前列腺素分泌过多;(4)升支髓袢氨转运障碍。肾活检对 BS 的诊断是重要依据^[9],肾小球旁器增生是其特征性改变,可见肾素颗粒细胞增生。12 例 BS 患儿有 3 例肾活检可见肾小球旁器明显增生,且伴有肾小球及肾小管的异常,符合 BS 的临床表现。

本病的诊断主要根据临床症状及实验室检查。结合安徽省儿童医院 12 例患儿的临床及实验室检查,本病的临床症状主要有肢体乏力、消瘦、腹泻、呕吐、多饮多尿等,少部分患儿可出现抽搐、手足搐搦。实验室检查除明显低钾血症外,还有高肾素、高醛固酮血症、低血钠、低血氯及代谢性碱中毒等。

BS 的治疗主要有纠正电解质的紊乱和抑制增生的肾小球旁器所导致高肾素、高醛固酮血症^[10]。12 例 BS 患儿住院期间均给予静滴和(或)口服氯化钾,并同时予以抗醛固酮类药物如螺内酯、氨苯喋啶,以及环氧合酶抑制剂如吲哚美辛、扶他林等联合用药。12 例患儿经上述治疗后,出院时电解质、肾功能检查基本正常,并嘱家长定期复诊并遵医嘱继续服用药物。吲哚美辛主要是通过抑制前列腺素 E 的合成发挥疗效,其能够改善低钾血症并且减少血管紧张素的合成,还能够降低肾小球滤过率,从而减少肾性盐的丢失,减轻低钾性碱中毒的程度,也能部分改善尿的浓缩功能,但吲哚美辛的安全性及合适的用药时间值得进一步研究。Maruyama 等^[11]报道了 1 例新生儿 BS 患儿,在生后 30 d 开始予以吲哚美辛 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,并逐渐增加剂量至 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,但患儿 4 月龄时查肾脏 B 超仍可发现肾脏钙化。不建议出生后早期应用吲哚美辛,不但得不到良好的效果且发生坏死性小肠结肠炎风险会增加。一般来说 4~6 周以后的患儿使用吲哚美辛可以得到较好的效果。Nascimento^[12]报道称非甾体类抗炎药吲哚美辛和塞来昔布都可有效治疗 BS,然而塞来昔布的安全性可能在未来允许其作为第一线药物治疗 BS。

该病没有种族和性别偏好,预后与早期诊断和

积极治疗有关。Puricelli 等^[13]长期随访(5~21 年)发现经过治疗 BS 患儿的身高和体质量可达到正常范围。本组 12 例患儿,除 1 例家长放弃治疗致该患儿脱水、电解质紊乱死亡之外,其余经过积极治疗后目前虽然生长发育落后于正常同龄儿童,但学习成绩均基本与同龄儿童无明显差异。至于目前生长发育落后于同龄儿童,可能与随访时间较短有关,还需进一步对患儿精神和身体发育随访观察。

参考文献

- [1] 沈晓明. 临床儿科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2013:712-714.
- [2] 石颖秋. 超声引导在肾组织活检中的准确性和安全性分析[J]. 安徽医药,2014,18(4):686-688.
- [3] WHO Multicentre Growth Reference Study Group WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and bodymass index-for-age[R]. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [4] ZIEG J, GONSORCIKOVA L, LANDAU D. Current views on the diagnosis and management of hypokalaemia in children[J]. Acta Paediatr, 2016, 105(7):762-772.
- [5] SEYBERTH HW, KÖNIGER SJ, RASCHER W, et al. Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders[J]. Pediatr Nephrol, 1987, 1(3):491-497.
- [6] 高晓洁, 文家伦. 儿童 Bartter 综合征的临床特点及诊疗体会[J]. 中国儿童保健杂志, 2006, 14(4):359-360, 363.
- [7] 邓美慧, 黄玉辉, 郑卫民, 等. 儿童巴特综合征 4 例临床分析[J]. 江西医药, 2016, 51(7):689-691.
- [8] BHAT YR, VINAYAKA G, SREELAKSHMI K. Antenatal Bartter syndrome: a review[J]. Int J Pediatr, 2012, 2012:857136.
- [9] BETTINELLI A, BORSA N, BELLANTUONO R, et al. Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: long-term management and outcome[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(1):91-98.
- [10] 刘舒蕾, 李志辉, 张良, 等. 巴特综合征 25 例临床特点分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6):553-554.
- [11] MARUYAMA H, SHINNO Y, FUJIWARA K, et al. Nephrocalcinosis and placental findings in neonatal Bartter syndrome[J]. AJP Reports, 2013, 3(1):21-24.
- [12] NASCIMENTO CLP, GARCIA CL, SCHVARTSMAN BGS, et al. Treatment of Bartter syndrome Unsolved issue[J]. Jornal de Pediatria, 2014, 90(5):512-517.
- [13] PURICELLI E, BETTINELLI A, BORSA N, et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(9):2976-2981.

(收稿日期:2017-04-03, 修回日期:2017-07-03)