

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2305011

多学科诊疗专栏

## 新生儿多脏器型假性醛固酮减少症 I 型

曹芯诚<sup>1</sup> 陈园园<sup>1</sup> 张可<sup>1</sup> 张迅捷<sup>2</sup> 杨琳<sup>3</sup> 李志华<sup>1</sup>

(国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院 1. 新生儿科; 2. 临床药学部; 3. 儿科研究所, 上海 201102)

**[摘要]** 患儿男, 生后 18 d, 因发现反复血钾升高 10 余天入院。患儿存在拒奶、呼吸困难, 血气分析提示反复高钾血症、低钠血症和代谢性酸中毒, 肾上腺皮质激素替代治疗无效。辅助检查提示醛固酮水平明显升高, 家系全外显子组测序显示患儿存在 *SCNN1A* 基因复合杂合变异, 变异来自父亲和母亲, 患儿明确诊断为新生儿多脏器型假性醛固酮减少症 I 型。通过给予降钾树脂和补充钠盐治疗, 患儿电解质水平保持平稳, 达临床痊愈出院。该文对婴儿失盐综合征的鉴别诊断进行重点描述, 以及介绍新生儿多脏器型假性醛固酮减少症 I 型的多学科诊疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (7): 774-778]

**[关键词]** 假性醛固酮减少症; 高钾血症; 低钠血症; 新生儿

### Neonatal systemic pseudohypoaldosteronism type I

CAO Xin-Cheng, CHEN Yuan-Yuan, ZHANG Ke, ZHANG Xun-Jie, YANG Lin, LI Zhi-Hua. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China (Li Z-H, Email: lizhuhua09@163.com)

**Abstract:** An 18-day-old male infant was admitted to the hospital due to recurrent hyperkalemia for more than 10 days. The neonate had milk refusal and dyspnea. The blood gas analysis revealed recurrent hyperkalemia, hyponatremia and metabolic acidosis. Adrenocortical hormone replacement therapy was ineffective. Additional tests showed a significant increase in aldosterone levels. Family whole exome sequencing revealed that the infant had compound heterozygous in the *SCNN1A* gene, inherited from both parents. The infant was diagnosed with neonatal systemic pseudohypoaldosteronism type I. The infant's electrolyte levels were stabilized through treatment with sodium polystyrene sulfonate and sodium supplement. The infant was discharged upon clinical recovery. This study provides a focused description of differential diagnosis of salt-losing syndrome in infants and introduces the multidisciplinary management of neonatal systemic pseudohypoaldosteronism type I.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(7): 774-778]

**Key words:** Pseudohypoaldosteronism; Hyperkalemia; Hyponatremia; Neonate

### 1 前言

假性醛固酮减少症 (pseudohypoaldosteronism, PHA) 又称醛固酮不敏感综合征, 醛固酮水平增高, 但因醛固酮抵抗而导致排钾和排氢减少, 临床以高钾血症、代谢性酸中毒为特征, 多伴有低钠血症。PHA 根据临床表现和遗传学特征可分为 PHA I 型、PHA II 型和 PHA III 型<sup>[1]</sup>。PHA II 型又称戈登综合征, 为常染色体显性遗传, 以高血钾、

高血氯及代谢性酸中毒和低肾素性高血压为临床特征。PHA III 型又称继发性 PHA, 常继发于肾脏疾病, 往往有肾功能不全。PHA I 型根据受累器官及基因变异分为肾型 PHA I 和多脏器型 PHA I (systemic PHA type I, sPHA I)。肾型 PHA I 为常染色体显性遗传, 是由肾脏醛固酮受体基因 *NR3C2* 突变导致肾小管对醛固酮不敏感, 丢失钠盐, 病变局限于肾脏, 表现为低钠、高钾、脱水, 但病情较轻, 随年龄增长可自行缓解<sup>[2]</sup>。sPHA I

[收稿日期] 2023-05-05; [接受日期] 2023-06-02

[作者简介] 曹芯诚, 男, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 李志华, 女, 主任医师。Email: lizhuhua09@163.com。

是由醛固酮发挥效应的上皮钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 基因突变所致, 为常染色体隐性遗传, 发病率仅为 1:166 000<sup>[3]</sup>。由于 ENaC 分布于多个脏器, 因此多在新生儿期起病, 表现为严重电解质紊乱 (高钾血症、低钠血症) 和代谢性酸中毒, 还可能合并呼吸系统 (呼吸窘迫等)、消化系统 (呕吐、拒奶、腹泻等) 和循环系统 (心律失常、休克等) 等多系统受累<sup>[4]</sup>, 治疗困难, 随时可因电解质紊乱而危及生命, 需终身服药。本文报道 1 例以婴儿失盐综合征起病的新生儿 sPHA I 型的多学科诊治, 为早期诊断、个体化治疗及改善这类患儿的长期预后提供经验。

## 2 病例介绍

现病史: 患儿男, 生后 18 d, 因发现反复血钾升高 10 余天转入我院。患儿系第 1 胎第 1 产, 剖宫产出生, 胎龄 38<sup>+</sup>周, 出生体重 3 400 g。出生时羊水清, 脐带、胎盘未见异常, 生后 Apgar 评分 1 min 10 分、5 min 10 分。患儿生后 5 d 出现吃奶欠佳, 后逐渐加重, 出现拒奶、嗜睡、呻吟, 生后 8 d 至当地医院就诊, 考虑“休克、重症肺炎、呼吸衰竭”收住入院。入院后禁食, 并予气管插管机械通气、头孢哌酮舒巴坦钠抗感染等治疗, 查血 K<sup>+</sup> 11.4 mmol/L (参考值: 3.5~5.5 mmol/L), 血 Na<sup>+</sup> 117 mmol/L (参考值: 135~155 mmol/L), pH 7.145 (参考值: 7.35~7.45), 碱剩余 -10.1 mmol/L (参考值: -3~3 mmol/L), 予补钠、纠正酸中毒和血液净化降钾治疗; 血清皮质醇 45.27 μg/dL (参考值: 上午 4.26~24.85 μg/dL, 下午 2.9~17.3 μg/dL), 予补充氢化可的松 (生后 8 d 至转我院前, 每 12 h 静脉注射 20 mg) 和 9α-氟氢可的松 (生后 8 d 至转我院前, 每 12 h 口服 0.1 mg) 治疗。经治疗后患儿呼吸平稳、血 K<sup>+</sup> 正常 (最低 3.8 mmol/L), 生后 11 d 予配方奶喂养, 开奶 5 d 达全肠内营养后血 K<sup>+</sup> 再次升高 (最高 7.5 mmol/L), 再次禁食。为求进一步诊治, 在鼻导管吸氧下转入我科。患儿父母均健康, 非近亲婚配, 否认家族遗传性疾病史。

入院体格检查: 鼻导管吸氧下, 体温 36.5°C, 心率 122 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 70/40 mmHg (平均压 50 mmHg), 体重 3 540 g。神志清楚, 反应可, 全身皮肤红润, 双侧瞳孔对光反射正常。心律齐, 有力, 无杂音。双肺呼吸音对称。腹部软, 肠鸣音弱。四肢肌张力低, 原始反射均未引

出, 正常男性外生殖器, 无阴茎肥大, 无色素沉着。

辅助检查: 血气分析示 K<sup>+</sup> 7.0 mmol/L, Na<sup>+</sup> 131 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 98 mmol/L (参考值: 96~106 mmol/L), pH 7.286, 碱剩余 -7.1 mmol/L。血肌酐 18 μmol/L (参考值: 13~33 μmol/L)。血串联质谱和尿串联质谱检测阴性。皮质醇、促肾上腺皮质激素、17α-羟孕酮、游离甲状腺素和促甲状腺激素在正常范围内, 醛固酮 (>1 000 pg/mL) 升高、血管紧张素 II (278 pg/mL) 升高、肾素 (>500 pg/mL) 升高。B 超提示头颅、双肾、双肾上腺、输尿管和膀胱无明显异常, 肾上腺增强 CT 未见明显异常, 心电图未见明显异常。入院 10 d 后外院家系全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 结果回报检测到 SCNN1A 基因复合杂合变异 c.723C>G (p. Tyr241Ter, 402) 和 c.604C>T (p. Arg202Ter, 468) (NM\_001038)。

## 3 多学科诊疗

### 3.1 新生儿重症监护病房初诊

该患儿因反复高钾血症、低钠血症和代谢性酸中毒入院, 考虑婴儿失盐综合征。婴儿失盐综合征与盐皮质激素即醛固酮的分泌及效应有关。醛固酮由肾上腺皮质球状带分泌, 各种肾上腺皮质功能不全 (如先天性肾上腺皮质增生症、肾上腺发育不良及各种因素导致的肾上腺功能减退) 可导致醛固酮分泌不足, 不能保钠排钾, 发生电解质紊乱。而当肾上腺皮质功能正常, 但终末器官对醛固酮不应答也会引起低钠高钾, 如 PHA。此患儿外院首先考虑先天性肾上腺皮质增生症导致醛固酮合成不足, 但外院查皮质醇水平并不低, 我院进一步送检激素检查示醛固酮、血管紧张素 II、肾素明显升高, 皮质醇、促肾上腺皮质激素在正常范围内, 且肾上腺影像学检查未见异常增厚或发育不良, 给予足剂量足疗程的糖皮质激素及盐皮质激素替代治疗后效果不佳, 故除外真性醛固酮减少, 应考虑醛固酮发挥效应异常, 其中又包括肾性及肾外因素导致的失盐。肾性因素是由于各种肾前性、肾性及肾后性因素导致急性或慢性肾功能不全, 影响肾脏排泄钠钾功能, 该患儿无肾脏基础病史, 虽病程中合并泌尿系感染, 但多次监测肾功能及泌尿系超声结果正常, 不支持该原因。肾外因素即 PHA, 考虑为以终末器官不应

答（醛固酮抵抗）为表型的遗传代谢性疾病，具体分型需待基因结果进一步明确。

### 3.2 内分泌科会诊

该患儿表现为激素替代无效的顽固性电解质紊乱和代谢性酸中毒，醛固酮显著升高，考虑终末器官对醛固酮无反应，PHA 可能性大。患儿血钠持续偏低、血压正常，不支持 PHA II 型。患儿肾功能及肾脏结构正常，虽有泌尿系感染但不足以引起严重的电解质紊乱，不支持 PHA III 型，故首先考虑 PHA I 型。该患儿生后起病早，临床有反复高钾血症、失盐和代谢性酸中毒，还合并脱水、呼吸困难等症状，sPHA I 型应重点考虑，但需待基因报告明确分型。PHA 治疗包括降钾治疗（减少钾摄入和促进钾排出）、补充钠盐和纠酸等对症支持治疗。

### 3.3 遗传代谢分子诊断中心会诊

对于可治性遗传病，WES 技术可以帮助制定精准治疗方案，以降低病死率、改善预后。该患儿 WES 结果显示 *SCNN1A* 基因存在复合杂合变异，c.604C>T(p.Arg202Ter, 468)来自父亲，c.723C>G(p.Tyr241Ter, 402)来自母亲，均未被既往文献报道，结合该患儿的临床表型考虑为致病基因变异<sup>[5]</sup>。患儿明确诊断为 sPHA I 型，为常染色体隐性遗传，父母双方均为携带者。sPHA I 型是由于分布于肾小管、呼吸道、皮肤等 ENaC 亚基基因突变所致<sup>[6]</sup>。ENaC 是由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  亚基形成的多聚体，分别由 *SCNN1A*(12p13.31)、*SCNN1B*(16p12.1) 和 *SCNN1G*(16p12.1) 编码<sup>[7]</sup>。sPHA I 型常表现为高钾血症、低钠血症、脱水和代谢性酸中毒，合并呼吸道感染、皮疹和胆汁淤积症等<sup>[4]</sup>。

### 3.4 营养科会诊

减少患儿钾的摄入有利于维持血钾水平稳定，可考虑以低钾配方奶粉喂养。常见的低钾配方奶粉为慢性肾脏病患者服用的低钾低蛋白配方奶粉（即肾功能衰竭奶粉），每 100 mL 奶液含钾约 22 mg，但同时其他营养成分主要适用于肾功能衰竭婴儿，不利于该患儿长期的生长发育。母乳含钾偏低，如果没有母乳，可适当选择含钾偏低的普通一阶段配方奶。

### 3.5 药剂科会诊

考虑患儿需要终身降钾治疗，利用聚磺苯乙烯钠散（降钾树脂）降钾治疗是一种安全、有效、可行的方法。小儿降钾树脂的用法包括加入奶中口服和保留灌肠。然而，降钾树脂尚无新生儿推荐剂量，用药期间需长期监测电解质水平，当血  $K^+$  降到 4~5 mmol/L 时应考虑停药。

### 3.6 新生儿重症监护病房诊断思路总结

该患儿以婴儿失盐综合征起病，血气分析提示高钾血症、低钠血症和代谢性酸中毒，醛固酮水平增高，下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平基本正常，不支持真性醛固酮减少。患儿肾脏结构及功能正常，除外肾性因素导致醛固酮作用受限，考虑醛固酮受体或 *ENaC* 基因异常导致的假性醛固酮减少症，WES 结果也证实该诊断，且明确分型为 sPHA I 型。予降钾树脂降钾、补充钠盐治疗，并纠正酸中毒，维持内环境稳定。婴儿失盐综合征的鉴别诊断思路见图 1。患儿最终诊断为：新生儿 sPHA I 型、电解质紊乱（高钾血症、低钠血症）、代谢性酸中毒。

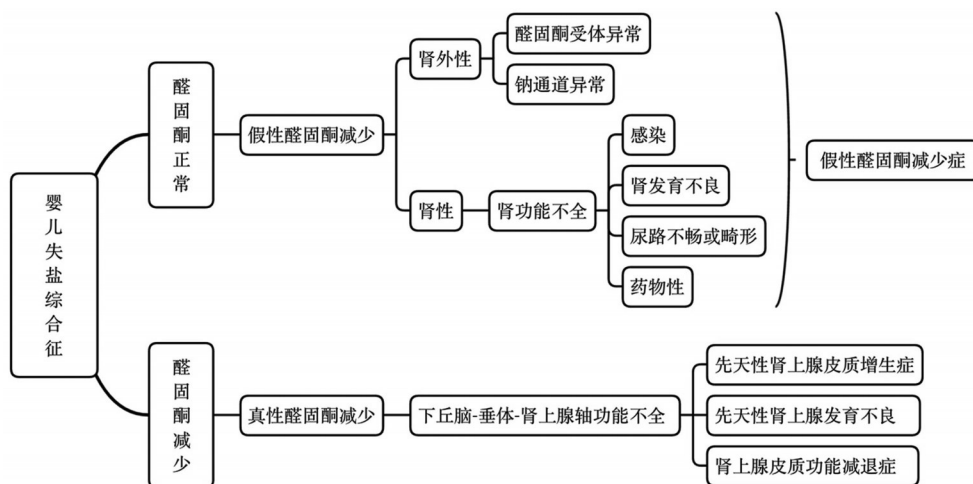


图 1 婴儿失盐综合征鉴别诊断图

## 4 住院经过及转归

患儿入院时存在顽固性电解质紊乱，予禁食、输注无钾和含高钠的静脉营养，并予以纠正酸中毒、呋塞米利尿和静脉滴注胰岛素降血钾。经过内分泌科和遗传代谢分子诊断中心协诊，结合 WES 结果，明确诊断患儿为 sPHA I 型，逐渐减停糖皮质激素及盐皮质激素，予对症补钠和降钾治疗。降钾治疗包括减少钾摄入和促进钾排出，然而，使用常规的促排钾药物如胰岛素、呋塞米降钾时血钾水平波动大；如果长期依赖无钾静脉营养患儿也无法出院回家，但含钾较低的肾功能衰竭奶粉不能满足患儿正常生长发育需求，因此经过和药剂科、内分泌科及营养科讨论后予降钾树脂降血钾治疗。最初考虑到降钾树脂分子量大，不易溶解吸收，曾尝试保留灌肠，但需每次用 20 mL 注射用水配置降钾树脂后经直肠灌入并保留 20 min，患儿耐受欠佳且降钾树脂易随大便排出，具体药量和药效较难估计，故改为降钾树脂每日 1 g/kg 分次随奶液口服，每次先将降钾树脂溶于 20 mL 奶液中形成混悬液喂服保证药物摄入，再继续喂奶。同时给予患儿 10% NaCl 每日 15~18 mmol/kg 加入奶中口服，基本纠正低钠血症，但血钾仍时有升高。由于含 10% NaCl 的奶口味偏咸，患儿常出现拒奶情况，因此尝试用枸橼酸钠来替代 10% NaCl 口服。使用枸橼酸钠治疗后患儿血钾也降至正常水平，降钾树脂的用量减少，考虑可能枸橼酸钠偏碱，而碱性环境也利于降钾。最终患儿体重 4 410 g，使用一阶段配方奶 880 mL/d，补钠量为枸橼酸钠 6.48 mmol/(kg·d) 和 10% NaCl 6.17 mmol/(kg·d)，降钾树脂 2 g/d，电解质水平保持稳定，好转出院。

其他方面治疗如下。(1) 呼吸：患儿入院时有呼吸急促，予低流量鼻导管吸氧 3 d；(2) 感染：患儿住院期间 1 月龄时发生肺炎克雷伯杆菌尿路感染，根据药敏试验结果予头孢吡肟抗感染后很快治愈。为了患儿出院后的长期管理，出院前我们教会患儿父母计算每日口服的奶液及各种药物中  $K^+$  和  $Na^+$  的含量并做好记录，指导家长带患儿定期前往当地妇幼保健院监测血气及电解质，并根据随访结果调整药物剂量。患儿出院返家后曾有 1 次呼吸道感染，随访至 2023 年 5 月时患儿 4 月龄，发育正常，抬头稳，咿呀学语，爱笑，体重达 7.1 kg ( $P_{50} \sim P_{75}$ )，每日奶量达 1 050 mL，每日口服 10% NaCl 21 mL、枸橼酸钠 77 mL，奶及药物中含钠量

合计 17.6 mmol/(kg·d)；每日口服降钾树脂 2.5 g，每周监测 1 次血气电解质，确保电解质水平保持稳定。

## 5 小结

本文报道了 1 例新生儿期以婴儿失盐综合征起病的 sPHA I 型，基于新生儿科初诊的鉴别诊断，与内分泌科、遗传代谢分子诊断中心、营养科和药剂科开展多学科诊疗合作进行诊断和救治。新生儿期起病的婴儿失盐综合征临床表现常缺乏特异性，需排查下丘脑-垂体-肾上腺轴功能（醛固酮、皮质醇、促肾上腺皮质激素、肾素、血管紧张素等）明确有无醛固酮产生不足，进而排查肾脏疾病除外肾性因素导致醛固酮作用障碍，之后考虑醛固酮受体或 ENaC 异常导致醛固酮不敏感的原发性 PHA，并借助基因检测技术明确诊断及分型<sup>[8]</sup>。

sPHA I 型患儿易发生严重电解质紊乱，治疗上需口服钠盐促进钠钾代谢，并辅以降钾树脂维持钾离子在正常范围内，且需终身治疗并定期监测电解质水平，及时调整口服药物剂量，充分告知家长疾病的风险及长期监测的必要性，教会家长学会自我管理及随访就医指征。研究报道，近 50% 的 sPHA I 型患儿在长期补钠及口服降钾树脂下病情保持平稳，约 10% 患儿死于因高钾血症出现的心律失常<sup>[9]</sup>。该患儿确诊后，给予小剂量降钾树脂及口服枸橼酸钠和 10% NaCl 治疗，监测血钾和血钠水平保持稳定，达临床痊愈出院，在门诊长期随访。sPHA I 型作为较少见的引起新生儿期严重电解质紊乱的疾病，需在早期识别与诊断后尽早开始降钾补钠及对症治疗，对于减轻多脏器损伤至关重要。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Delforge X, Kongolo G, Cauliez A, et al. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation[J]. J Pediatr Urol, 2019, 15(3): 265.e1-265.e7. PMID: 30962012. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.03.002.
- [2] Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991,

- 73(5): 936-944. PMID: 1939532. DOI: [10.1210/jcem-73-5-936](https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-936).
- [3] Amin N, Alvi NS, Barth JH, et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2013, 2013: 130010. PMID: 24616761. PMCID: PMC3922296. DOI: [10.1530/EDM-13-0010](https://doi.org/10.1530/EDM-13-0010).
- [4] Eliwa MS, El-Emmawie AH, Saeed MA. Ocular and skin manifestations in systemic pseudohypoaldosteronism[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr2014203741. PMID: 24654255. PMCID: PMC3962973. DOI: [10.1136/bcr-2014-203741](https://doi.org/10.1136/bcr-2014-203741).
- [5] Wang J, Yu T, Yin L, et al. Novel mutations in the *SCNN1A* gene causing pseudohypoaldosteronism type 1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65676. PMID: 23762408. PMCID: PMC3675083. DOI: [10.1371/journal.pone.0065676](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065676).
- [6] Duc C, Farman N, Canessa CM, et al. Cell-specific expression of epithelial sodium channel  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  subunits in aldosterone-responsive epithelia from the rat: localization by in situ hybridization and immunocytochemistry[J]. *J Cell Biol*, 1994, 127(6 Pt 2): 1907-1921. PMID: 7806569. PMCID: PMC2120291. DOI: [10.1083/jcb.127.6.1907](https://doi.org/10.1083/jcb.127.6.1907).
- [7] Meisler MH, Barrow LL, Canessa CM, et al. *SCNN1*, an epithelial cell sodium channel gene in the conserved linkage group on mouse chromosome 6 and human chromosome 12[J]. *Genomics*, 1994, 24(1): 185-186. PMID: 7896277. DOI: [10.1006/geno.1994.1599](https://doi.org/10.1006/geno.1994.1599).
- [8] 丁宇, 李娟, 沈永年, 等. 婴儿失盐综合征 4 例病因分析及基因诊断应用价值探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(6): 444-449. DOI: [10.7504/ek2016060611](https://doi.org/10.7504/ek2016060611).
- [9] 邹亮燕, 曾丽春, 蒋思远, 等. 多脏器型假性醛固酮减少症 I 型 1 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5): 378-382. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5501.2017.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2017.05.012).
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》编辑部郑重声明

近期又有不法分子冒充《中国当代儿科杂志》编辑部, 通过电子邮件联系本刊作者, 向作者收取版面费或审稿费, 并要求作者添加微信号。

《中国当代儿科杂志》编辑部特此郑重声明: (1) 本刊免收审稿费; (2) 本刊关于稿件投稿、修改、录用及版面费缴纳等事宜均通过本刊唯一官方邮箱 (cjcp1999@csu.edu.cn) 与作者联系; (3) 本刊作者的版面费均统一要求汇入湖南省湘雅医学期刊社有限公司账户; (4) 本刊编辑部成员不会以任何方式主动要求作者添加个人的微信号。如有任何疑问, 可致电编辑部咨询 (0731-84327402)。

本刊提醒广大读者、作者提高防范意识, 谨防上当受骗。

《中国当代儿科杂志》编辑部  
2023年6月15日