

4例家族性低镁血症继发低钙血症药物治疗分析

傅征然¹, 张坤², 张炜华², 李久伟², 代丽芳², 丁昌红², 方方², 王晓玲¹, 王晓慧^{2*}

1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 2. 神经内科, 北京 100045

【摘要】目的 探讨家族性低镁血症继发低钙血症(familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia, HSH)的药物治疗。**方法** 回顾性分析2015年1月至2018年12月在首都医科大学附属北京儿童医院神经内科诊治的HSH患儿的临床特征及药物治疗,并对其进行8个月至3年8个月的随访观察。**结果** 4例患儿中男、女各2例,临床表现主要有惊厥、易惊、易激惹及发育落后。初始治疗给予 MgSO_4 注射液 $0.17\sim0.44\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 肌肉注射,症状缓解后镁剂口服的维持剂量为 $0.09\sim0.19\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。4例患儿均未达到血镁正常水平,但随访显示均无惊厥发作,其中3例预后良好,发育正常,1例因未及时明确诊断及补镁治疗,遗留极重度发育落后。**结论** 推荐HSH长期口服补镁的治疗目标为维持患者达到无低镁临床症状并使钙代谢正常化的镁剂量。持续口服补镁治疗后患儿虽长期处于低镁状态,但未对患儿神经发育造成不良影响。

【关键词】 低镁血症;家族性低镁血症继发低钙血症;药物治疗;罕见病

【中图分类号】 R752.8

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0045-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.010

Drug therapy for familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia report of 4 cases

FU Zheng-ran¹, ZHANG Shen², ZHANG Wei-hua², LI Jiu-wei², DAI Li-fang², DING Chang-hong², FANG Fang², WANG Xiao-ling¹, WANG Xiao-hui^{2*}

1. Department of pharmacy, 2. Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical features and medication of familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia (HSH). **Methods** The clinical data including manifestations and medications of 4 children who were diagnosed as HSH and treated in the neurology department of Beijing Children's Hospital affiliated to Capital Medical University from January 2015 to October 2018. The follow-up ranged from 8 months to 3 years and 8 months. **Results** Patients consisted of 2 males and 2 females. The main clinical manifestations of these cases included convulsion, irritability and mental retardation. The intramuscular dose of magnesium was $0.17\sim0.44\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ at the time of initial treatment and the oral maintenance dose of magnesium was $0.09\sim0.19\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ after symptom relief. All patients did not reach the normal level of serum magnesium after magnesium replacement therapy. However, follow-up showed that there were no convulsions in 4 cases, of which 3 cases had good prognosis and normal development, and 1 case had severe developmental retardation due to lack of timely diagnosis and magnesium supplementation treatment. **Conclusion** It is recommended that the goal of treatment was to take magnesium dosage to achieve the level of magnesium without low magnesium symptoms and normalize calcium metabolism. After continuous oral magnesium supplementation treatment, the children were in a low magnesium state for a long time, but had no adverse effect on their mental development.

【Key words】 hypomagnesaemia; familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia; drug treatment; rare disease

*通信作者: 王晓慧, E-mail: heqi50@sina.com

镁是人体内不可缺少的重要元素,是细胞内仅次于钾含量的阳离子,在神经、骨骼和心脏组织中起着重要作用。低镁血症可导致手足搐搦,惊厥反复发作,惊厥持续状态和危及生命的心律失常。家族性低镁血症继发低钙血症(familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia, HSH)是一种罕见的常染色体隐性疾病,患者存在镁离子通道的缺陷,定位于染色体9q22的瞬时受体电位阳离子通道M6(transient receptor potential melastatin 6, TRPM6)蛋白。TRPM6基因表达于肠和肾,其变异导致低镁血症。低镁血症可通过抑制甲状旁腺激素释放并使其受体抵抗,从而继发低钙血症^[1]。该病通常表现为新生儿期或婴儿早期的神经肌肉兴奋性增高和抗癫痫药物治疗难以控制的惊厥发作。早期诊断和及时补镁治疗是预防死亡或长期神经发育后遗症的关键。但是,由于肾脏镁渗漏使得血清镁难以达到正常水平,即使显著增加镁剂量也不能使血镁达到正常水平^[2]。临床治疗中如何确定HSH的治疗目标,且补镁治疗后患儿仍长期处于低镁状态是否会对神经发育造成不良影响,需要收集病例进行分析总结。HSH罕见,文献报道不足百例,国内学者报道不足5例。本研究回顾分析首都医科大学附属北京儿童医院(简称我院)2015年1月至2018年12月诊治的4例HSH患

儿的病例资料,以提高对本病药物治疗方案的认识。

1 资料与方法

1.1 资料

2015年1月至2018年12月在首都医科大学附属北京儿童医院(以下简称我院)神经内科诊治HSH患儿的临床资料。

1.2 方法

回顾性分析观察期间内HSH患儿的临床特征及药物治疗并对其进行8个月至3年8个月的随访观察。收集数据包括性别、起病年龄、诊断年龄、首发症状、主要症状、初始血镁、初始血钙、初始甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、初始补镁治疗的剂量及给药途径、镁口服维持剂量、治疗期间血镁、腹泻情况、随访时间及预后。

2 结果

2.1 临床表现

表1总结了4例HSH患者的临床资料。4例HSH患者中,男2例,女2例;初次发病年龄从18 d至7个月零2 d(中位数4个月);诊断HSH的年龄从7个月零2 d至4岁零2个月(中位数9个月22 d)。4例患者的首发症状均为惊厥,均伴有易惊及易激惹,无腹泻相关症状。

表1 4例HSH患儿临床特征、治疗及预后

性别	起病年龄	诊断年龄	首发症状	主要症状	初始血镁(mmol/L)	初始血钙(mmol/L)	初始PTH(pmol/L)	初始Mg-SO ₄ 注射剂量(mmol·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	镁口服维持剂量(mmol·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	治疗期间血镁(mmol/L)	随访时间	预后
女	18 d	4岁2个月	惊厥	惊厥、易惊、易激惹、发育落后	0.08	1.67	0.86	0.31	0.09	0.30~0.53	2年11个月	无惊厥,极重度发育落后
女	6个月15 d	7个月2 d	惊厥	惊厥、易惊、易激惹、发育落后	0.14	1.62	0.47	0.44	0.17	0.37~0.56	3年8个月	无惊厥,发育正常
男	1个月25 d	1岁8 d	惊厥	惊厥、易惊、易激惹、发育落后	0.23*	1.81*	1.54*	0.17	0.19	0.47~0.64	1年8个月	无惊厥,发育正常
男	7个月2 d	7个月5 d	惊厥	惊厥、易惊、易激惹、	0.24	1.79	1.03	0.32	0.09	0.32~0.52	8个月	无惊厥,发育正常

注:*首次发病时检查数据家长无法提供,该数据为患儿可获得的最早的临床数据;HSH表示家族性低镁血症继发低钙血症;PTH表示甲状旁腺激素

初始血清镁 $0.08\sim0.24\text{ mmol/L}$,初始血清钙 $1.62\sim1.81\text{ mmol/L}$,初始PTH水平从 $0.47\sim1.54\text{ pmol/L}$ 。

2.2 药物治疗及随访

4例患者初始均给予抗惊厥药物治疗。当检测到低血钙同时合并低血镁时,4例患儿立即肌内注射 MgSO_4 , $0.17\sim0.44\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,症状缓解后镁剂口服的维持剂量 $0.09\sim0.19\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。1例患者在当地医院未发现低镁血症,大约半个月后转诊至我院后被诊断并给予补镁治疗。1例患者惊厥发作当地治疗发现低镁血症,给予补镁治疗,但缓解后未继续补充镁剂。家长发现患儿发育落后后,来我院治疗并明确诊断。1例患儿已确诊癫痫4年,来我院行癫痫术前评估,住院期间发现低镁血症合并低钙血症,诊断HSH给予镁剂治疗。但诊断延迟,以及反复的惊厥发作导致其极重度发育落后。4例患儿开始治疗后,血清钙水平迅速恢复到正常值,PTH水平也恢复正常。口服镁补充治疗后,血清镁水平未能达到正常值,处于 $0.30\sim0.64\text{ mmol/L}$ 。4例患儿均服用门冬氨酸钾镁片,每日口服镁剂量范围 $0.09\sim0.19\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。4例患儿耐受性良好,均未发生腹泻。4例患儿均检测到TRPM6基因突变。对患儿进行8个月至3年零8个月的随访观察,显示4例患儿均无惊厥发作,3例预后良好,发育正常,1例因未及时明确诊断及补镁治疗,遗留极重度发育落后。见表1。

3 讨论

HSH是一种罕见的常染色体隐性疾病,以严重的低镁血症伴有低钙血症为特征,男女均可发病,通常在新生儿期或婴儿早期出现神经肌肉兴奋性增高,易激惹,手足搐动及全面性惊厥。这种反复的惊厥发作难以被抗癫痫药物控制^[3]。未经补镁治疗的HSH可导致惊厥反复发作、惊厥持续状态和危及生命的心律失常。早期诊断和及时补充镁对预防死亡或长期神经发育后遗症至关重要^[1]。HSH于1968年首次被Paunier等^[4]描述,2012年吴宁等^[5]首次报道了我国临床诊断HSH 1例,但未进行基因检测。次年,北京协和医院Zhao等^[6]在Nephrology上报道中国的HSH一个家系,检测出TRPM6移框突变(c.1196delC)和无意义突变(c.4577 G>A)。HSH

的诊断对儿科医生来说是一个挑战,因为这种疾病罕见,症状可以是非特异性的,并且与更常见的血生化异常低钙血症有关^[7-8]。我们回顾的4例HSH患者中,男女比例为1:1,起病年龄18天至7月零2天,均以惊厥发作为首发症状,可能与易惊、易激惹家长不易察觉相关。1例因未及时明确诊断及补镁治疗,遗留极重度发育落后;1例虽未及时明确诊断,但首次惊厥发作后及时发现低镁血症,首次及随后2次惊厥发作均给予镁剂治疗,但缓解后未继续补充镁剂。直至10个月后患儿出现发育倒退,来我院就诊明确诊断,给予终身补镁替代治疗。随访1年零8个月,患儿无惊厥发作,神经发育正常。其余2例,分别于确诊后3 d及18 d内给予镁补充长期治疗,均神经发育正常,预后良好。

HSH最常见的表现是神经肌肉兴奋增强,可表现为手足搐搦、全身性惊厥,仅对镁治疗有反应。应根据低镁血症临床表现的严重程度来选择补镁的途径和剂量。有症状的患者(如存在手足搐搦、心律失常或惊厥发作)应接受静脉滴注或深部肌内注射补镁。镁静脉滴注或肌内注射后,监测血镁水平可能高于预期,血镁得到迅速恢复。然而,由于镁在血清、细胞内间隙和组织之间的平衡是缓慢的,这并不意味着体内镁储备的恢复,进一步补充口服镁是必要的^[9]。口服镁盐可以在静脉滴注或肌内注射补镁后作为长期替代治疗维持体内镁浓度,用于治疗HSH患者。由于胃肠道通常不能很好地吸收大剂量镁盐,会引起显著的胃肠道不良反应,特别是腹泻。

HSH需要终身补充镁剂来预防低镁导致的临床症状。镁的远端小管重吸收发生在远曲小管,通过跨细胞转运实现。镁通过由TRPM6和TRPM7组成的镁离子通道复合体从管腔进入远曲小管细胞,TRPM6基因对肾脏镁排泄的调节很重要,该基因突变可造成肾脏镁的渗漏^[10-12]。由于HSH患者肾脏镁渗漏机制导致血清镁难以达到正常水平,国外一些病例中曾显著增加镁的剂量仍不能获得正常的血镁水平^[2,13]。长期终身口服补镁治疗的剂量,国际上不同的医疗机构存在很大不同($0.20\sim3.9\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[2,14-17],但一致认为需要达到无惊厥发作的镁水平,并且需要考虑患儿对镁盐胃肠道不良反应的耐受程度^[18]。由于HSH需要终身口服大剂量镁盐,会使一部分患者发生

严重腹泻,造成患者依从性差无法坚持。因此,应根据患者的临床症状缓解程度及药物不良反应耐受程度进行个体化治疗,从而提高患儿的依从性。

在诊疗的4例病例中,在临床药师的参与下滴定口服镁盐的剂量为 $0.09\sim 0.19\text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,较文献中更低。血镁一般 $>0.3\text{ mmol/L}$ 即可达到无惊厥及其他低镁血症临床症状,同时避免了大剂量镁剂导致的胃肠紊乱。发育落后和智力低下是HSH最常见的并发症。幸运的是,除了1例因未及时明确诊断及补镁治疗,遗留极重度发育落后,其余3例预后良好,神经发育正常。此外,我们还积极向患儿家长宣教,推荐食物补充,建议患者在添加辅食后,日常饮食中补充富含镁的食物。镁含量最丰富的饮食来源包括全谷物、绿色蔬菜、豆类、坚果及海鲜^[9]。食物也可以有效地补充镁,从而减少服用镁盐的剂量,降低镁盐不良反应的发生率。

总之,早期正确诊断和镁补充治疗,避免神经系统损伤,对于HSH的预后至关重要。由于HSH患者存在明显的肾镁渗漏,口服大剂量镁治疗难以达到血镁的正常水平,治疗目标推荐服用维持患者达到无惊厥发作及其他低镁血症临床症状并使钙代谢正常化的镁剂量,过度补镁反而增加药物不良反应。持续口服补镁治疗后患儿虽长期处于低镁状态,但未对患儿神经发育造成不良影响,预后良好。由于本研究的局限性,对于HSH的药物治疗方案仍需要更大样本量的研究来进一步证实。

【参考文献】

- [1] Patel S, Rayanagoudar G, Gelding S. Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia[J]. BMJ Case Rep, 2016, 9(13): bcr2016216870.
- [2] Schlingmann K P, Sassen M C, Weber S, et al. Novel TRPM6 mutation in 21 families with primary hypomagnesaemia and secondary hypocalcemia [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3061-3069.
- [3] 黄晓利,龙易勤,郑敏. TRPM6 基因突变导致原发性低镁血症继发低钙血症(附1例报告及文献复习)[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26(2):206-211.
- [4] Paunier L, Radde I C, Kooh S W, et al. Primary hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia in an infant [J]. Pediatrics 1968, 41(2):385-402.
- [5] 吴宁,唐伟,李剑波,等. 原发低镁血症继发低钙血症1例[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(8):650-651.
- [6] Zhao Z, Pei Y, Huang X, et al. Novel TRPM6 mutations in familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia [J]. Am J Nephrol, 2013, 37(6):541-548.
- [7] Habeb A M, Al-Harbi H, Schlingmann K P. Resolving basal ganglia calcification in hereditary hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia due to a novel TRPM6 gene mutation [J]. Kidney Dis Transpl, 2012, 23(5):1038-1042.
- [8] 杨璐,孙若鹏. 遗传相关性低镁血症[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(5):524-530.
- [9] Ayuk J, Gittoes N J. Treatment of Hypomagnesaemia [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(4):691-695.
- [10] Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption [J]. J Biol Chem, 2004, 279(1): 19-25.
- [11] Chubanov V, Waldegger S, Mederos Y Schnitzler M, et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9): 2894-2899.
- [12] Wu L J, Sweet T B, Clapham D E. Current progress in the mammalian TRP ion channel family [J]. Pharmacol Rev, 2010, 62(3): 381-404.
- [13] Schlingmann K P, Konrad M, Seyberth H W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis [J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(1): 13-25.
- [14] Schlingmann K P, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family [J]. Nat Genet, 2002;31(2):166-170.
- [15] Guran T, Akcay T, Bereket A, et al. Clinical and molecular characterization of Turkish patients with familial hypomagnesaemia: novel mutations in TRPM6 and CLDN16 genes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2):667-673.
- [16] Altıncık A, Schlingmann K P, Tosun M S. A novel homozygous mutation in the transient receptor potential melastatin 6 Gene: A Case Report [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(1): 101-104.
- [17] Lainez S, Schlingmann K P, van der Wijst J, et al. New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesaemia with secondary hypocalcemia [J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(4): 497-504.
- [18] Altıncık A, Schlingmann K P, Tosun M S. A novel homozygous mutation in the transient receptor potential melastatin 6 Gene: A Case Report [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(1): 101-104.

收稿日期:2019-06-27

本文编辑:许媛媛