

BÁO CÁO CASE BỆNH SUY SINH DỤC NGUYÊN PHÁT Ở TRẺ EM (HC KALLMANN)

Nguyễn Thị Hoàn

Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

DOI: 10.47122/VJDE.2024.75.3

ABSTRACT CASE REPORT OF SECONDARY HYPOGONADISM IN CHILDREN (KALLMANN SYNDROME)

Isolated gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency (IGD), also referred to as idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH), is a family of genetic disorders that are associated with defects in the production and/or action of hypothalamic peptide that controls human reproduction, GnRH. IHH can occur either with normal olfaction (normosmic IHH) or with anosmia. This latter clinical presentation of IHH with anosmia is referred to as Kallmann syndrome (KS). Prevalence estimate of KS form of IHH to be 1:48,000 with a clear difference between males (1:30,000) and females (1:125,000). In this article, we report a family with 2 children both suffering from delayed puberty, the 14-year-old sister and 11-year-old brother have not yet developed secondary sexual characteristics. Her older sister doesn't have mammary glands yet, has not had menstruation, and lost her sense of smell since childhood. The younger brother had undescended testicles when he was baby and currently has a small testicular volume of 1-2 ml. In both cases, hormone concentration tests showed decreased, older sister LH 0.747 IU/L, FSH 1.14 IU/L, E2: 18.4 pmol/L, chromosome 46, XX. Younger brother LH <0.30 mIU/ml, FSH 0.303 mIU/ml, Testosterone <0.0868 nmol/l and DHEA.S04: 0.634 mcg/mL. Both of them were analyzed for the *SOX10* gene, heterozygous dominant inheritance pattern, position chr22:37978082, NM_006941.4:

c.482G>A (p.Arg161His) 1 heterozygous variant was detected. Analysis of the *SOX10* gene by clinically normal parents also found heterozygous variants similar to the two children. There is no history on the relatives on either side with delayed puberty or infertility. Thus, in addition to the syndrome of delayed puberty and hypogonadism as we know in children such as Turner or Klinefelter syndrome. we need to identify the clinical form of primary hypogonadism in children with delayed puberty and loss of sexual function. Olfactory seen in syndrome Kallmann. Detection and treatment of sex hormones for this group of diseases is necessary. Sex hormone replacement solutions not only bring about a normal appearance but also ensure hormonal homeostasis, helping children develop during adolescence as well as later adulthood.

Key words: *Kallmann Syndrome.*

TÓM TẮT

Suy sinh dục do thiếu hụt Hormon giải phóng Gonadotropin (GnRH) đơn độc (IGD) còn được gọi là suy sinh dục nguyên phát (IHH- idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) là Rối Loạn (RL) di truyền gia đình liên quan đến khiếm khuyết trong quá trình sản xuất hoặc hoạt động của peptid vùng dưới đồi kiểm soát quá trình sinh sản ở người. Thuật ngữ Hội chứng Kallmann (KS) dùng để chỉ trẻ bị suy sinh dục nguyên phát kèm theo mất khứu giác. Tỷ lệ Hội chứng KS ở trẻ em hiếm gặp với tỷ lệ chung 1/48.000 nhưng ở nam mắc nhiều hơn 1/3000 và nữ 1/ 125.000. Trong bài này chúng tôi báo cáo 1 gia đình có 2 con đều bị chậm dậy thì, chị

gái 14 tuổi và em trai 11 tuổi đều chưa phát triển đặc tính sinh dục phụ thứ phát. Chị gái chưa có tuyến vú và chưa có kinh nguyệt và bị mất khứu giác từ nhỏ. Em trai ẩn tinh hoàn lúc nhỏ và hiện tại thể tích tinh hoàn nhỏ 1-2 ml. Cả hai trường hợp xét nghiệm nồng độ nội tiết tố đều cho thấy bị giảm, chị gái: LH 0.747 IU/L, FSH 1.14 IU/L, E2: 18.4 pmol/L, NST 46, XX. Em trai LH <0,30 mIU/ml, FSH 0,303 mIU/ml, Testosterol < 0,0868 nmol/l và DHEA.S04: 0.634 mcg/mL. Cả hai chị em được phân tích gen *SOX10*, phát hiện dạng di truyền trội dị hợp tử, vị trí chr22:37978082, NM_006941.4: c.482G>A (p.Arg161His) có 1 biến thể dị hợp tử. Bộ lâm sàng bình thường phân tích gen *SOX10* tìm thấy biến thể dị hợp tử giống 2 con. Mẹ bình thường, họ hàng 2 bên không có ai chậm dậy thì hoặc vô sinh.

Như vậy, bất kỳ ca bệnh bị chậm dậy thì, không có kinh nguyệt, mất khứu giác hoặc tiền sử trẻ trai chậm dậy thì, thiếu năng sinh dục có tất ẩn tinh hoàn từ nhỏ nên phân tích gen các thành viên trong gia đình để chẩn đoán bệnh vì đây là bệnh lý di truyền.

Từ khoá: *Kallmann Syndrome*.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hoàn

Email: dr.hoannt@gmail.com

Điện thoại: 0913586133

Ngày nhận bài: 25/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/9/2024

Ngày duyệt bài: 10/10/2024

1. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Hội chứng suy sinh dục nguyên phát ở trẻ em là bệnh hiếm gặp trong nhi khoa.

Chúng ta thường gặp bệnh cảnh chậm dậy thì suy sinh dục như HC Turner với tỷ lệ 1/2500 trẻ gái. Trong khi đó suy sinh dục nguyên phát (IHH- idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) là nhóm bệnh di truyền gia đình liên quan đến khiếm khuyết sản xuất hoặc hoạt động của peptid vùng dưới đồi kiểm soát quá trình sinh sản ở người.

Thuật ngữ Hội chứng Kallmann (KS) dùng để chỉ trẻ bị suy sinh dục nguyên phát kèm theo mất khứu giác. Tỷ lệ Hội chứng KS ở TE hiếm gặp với tỷ lệ chung 1/48.000 nhưng ở nam mắc nhiều hơn 1/3000 và nữ 1/ 125.000 (1). Đặc điểm di truyền có thể di truyền trội, di truyền liên kết NST X, có thể là di truyền trội và lặn trên NST thường. Các đột biến gen thường gặp như *ANOS1* (trước đây gọi KAL1), gen lặn liên kết X-*ANOS1*, ở vùng Xp22.3 của NST X là gen đầu tiên được phát hiện trong KS (2). Gen *SOX10* (gen SRY-box10) trong KS gặp NST thường trội trước đây có liên quan đến HC Waardenburg (WS). Gen *FEZF1*, KS NST thường lặn; gen *SEMA3A*, KS nhiễm sắc thể thường trội; Gen *IL17RD*, KS nhiễm sắc thể thường trội; Gen *FEZF1*, KS NST thường lặn.

Các triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán HC Kallmann thường gặp nhất là không phát triển các đặc tính sinh dục phụ thứ phát và ở giai đoạn dậy thì không có kinh nguyệt kèm theo mất khứu giác từ nhỏ. Xét nghiệm nồng độ nội tiết tố sinh dục đều giảm và phân tích gen bệnh tìm nguyên nhân.

Trong bài này chúng tôi báo cáo 1 gia đình có 2 con đều bị chậm dậy thì, chị gái 14 tuổi và em trai 11 tuổi đều chưa phát triển đặc tính sinh dục phụ thứ phát. Chị gái chưa có tuyến vú và chưa có kinh nguyệt và bị mất khứu giác từ nhỏ. Em trai ẩn tinh hoàn lúc nhỏ và hiện tại thể tích tinh hoàn nhỏ 1-2 ml. Cả hai trường hợp xét nghiệm nồng độ nội tiết tố đều cho thấy bị giảm, chị gái: LH 0,747 IU/L, FSH 1,14 IU/L, E2: 18,4 pmol/L, NST 46, XX. Em trai LH <0,30 mIU/ml, FSH 0,303 mIU/ml, Testosterol < 0,0868 nmol/l và DHEA.S04: 0,634 mcg/mL. Cả hai chị em được phân tích gen *SOX10*, phát hiện dạng di truyền trội dị hợp tử, vị trí chr22:37978082, NM_006941.4: c.482G>A (p.Arg161His) có 1 biến thể dị hợp tử. Bộ lâm sàng bình thường phân tích gen *SOX10* tìm thấy biến thể dị hợp tử giống 2 con. Mẹ bình thường, họ hàng 2 bên không

có ai chậm dậy thì hoặc vô sinh.

Như vậy, bất kỳ ca bệnh bị chậm dậy thì, không có kinh nguyệt, mất khứu giác hoặc tiền sử trẻ trai chậm dậy thì, thiếu năng sinh dục có tật ẩn tinh hoàn từ nhỏ nên phân tích gen các thành viên trong gia đình để chẩn đoán bệnh vì đây là bệnh lý di truyền.

Việc phát hiện và can thiệp điều trị hormone sinh dục cho nhóm bệnh này là cần thiết. Liệu pháp thay thế hormone sinh dục không chỉ đem lại ngoại hình bình thường mà còn đảm bảo sự cân bằng nội môi hormone, giúp trẻ phát triển ở tuổi thanh niên cũng như giai đoạn trưởng thành sau này.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

❖ Chị gái Ta Minh V. Ngày sinh: 06/12/2008, 14 tuổi.

Đến khám Bệnh viện (BV) Vinmec ngày 14/12/2022.

Bệnh sử: Trẻ là con đầu lòng, từ nhỏ ít ốm, phát triển bình thường theo gia đình kể. Do chậm dậy thì đã đến khám tại một bệnh viện của Hà Nội, đã làm NST, chụp MRI sọ não và các xét nghiệm thông thường chưa phát hiện thấy gì đặc biệt, sau đến khám BV Vinmec.

Khám lâm sàng: Cân nặng: 44kg, chiều cao: 153cm (-1SD). BMI: 18.8. So với chuẩn của WHO: cân nặng thiếu 6kg, chiều cao thiếu 7cm, BMI 18,8. Trẻ phát triển chậm tăng trưởng. Không có dị tật vùng mũi, mặt, da bình thường. Tinh thần trẻ phát triển bình thường đang học lớp 8. Thăm khám các đặc tính sinh dục (SD): chưa có tuyến vú, chưa mọc lông nách, lông sinh dục chưa có kinh nguyệt, phân loại Tanner 1. Trẻ mất khứu giác từ nhỏ. Các bộ phận khác không có gì đặc biệt.

Xét nghiệm: Nồng độ nội tiết sinh dục: LH: 0,747 IU/L, FSH: 1,14 IU/L, E2: 18,4 pmol/L, NST 46, XX, chụp MRI sọ não bình thường; SA kích thước tử cung: 17x9x25mm. Buồng trứng (BT) phải: 24x7mm, BT trái: 22x7mm; Tuổi xương tương ứng 8 tuổi.

• Phân tích gen: Phát hiện dị hợp tử biến thể

trên gen *SOX10*: c.482G>A (p.Arg161His). Hội chứng Kallman (di truyền trội, hệ gen tham chiếu NM_006941.40 và bảng diễn giải kết quả).

• Xét nghiệm khác: CTM, TSH 1,33 mIU/ml, T4 113,05 nmol/l; Cortisol 10,55 µg/dl, ACTH 11,6 pg/ml; GH 0,128 ng/ml, IGF1 175 ng/ml.

Dựa vào lâm sàng trẻ nữ 14 tuổi chưa phát triển tuyến vú, đặc tính sinh dục phụ, chưa có kinh nguyệt kèm theo mất khứu giác. Phân tích gen phát hiện dị hợp tử trên biến thể gen *SOX10*, trẻ được chẩn đoán Hội chứng Kallmann và lập kế hoạch điều trị hormone nữ hỗ trợ.

Từ ca bệnh của người chị chúng tôi mời tiếp em trai cháu đến kiểm tra.

❖ Em trai: Ta Duy H. Ngày sinh: 16/10/2012.

• Đến khám BV Vinmec ngày 23/02/2023.

- Bệnh sử: Con thứ 2, đủ tháng, cân nặng khi sinh 3900gr, lúc 2 tháng tuổi mỡ tinh hoàn ẩn, 7 tháng tuổi làm xét nghiệm FISH loại trừ HC Prader Willi, điều trị Chorionic Gonadotropin 1 đợt đến 14 tháng tuổi mỡ hạ tinh hoàn lần 2.

- Khám: Cân nặng: 42kg, chiều cao: 139.5cm. So với WHO: cân nặng tăng 10kg, chiều cao đạt chuẩn, BMI 21.58.

• Lâm sàng: Trẻ 11 tuổi, ngoại hình cân đối, không dị dạng vùng mũi, mặt, xương. Không giảm khứu giác. Nam tính, ưa hoạt động. Tinh thần phát triển bình thường hiện đang học lớp 5. Sinh dục: chưa phát triển đặc tính sinh dục phụ, chưa mọc lông nách, lông mu. Chiều dài dương vật 4cm, thể tích tinh hoàn trái 1-2ml, bên phải không sờ thấy. Bộ phận khác không có gì đặc biệt.

• Xét nghiệm: Nồng độ nội tiết LH <0,30 mIU/ml, FSH 0,303 mIU/ml, Testosterol < 0,0868 nmol/l và DHEA.S04: 0,634 mcg/mL. GH 0,127 ng/ml, IGF1 222ng/ml; Cortisol 7,3 µg/dl; TSH 2,16 mIU/ml, T4 99,29 nmol/l. Siêu âm (SA) hai tinh hoàn nằm cao trong ống bẹn, dạng lò xo, tinh hoàn phải giảm kích thước; Tuổi xương 8 tuổi, Phân tích gen

phát hiện 01 biến thể dị hợp tử giống của chị gái:c.482G>A(p.Arg161His) trên gen *SOX10*.

Lâm sàng trẻ trai 11 tuổi chậm dậy thì, chưa phát triển đặc tính sinh dục phụ, tiền sử ỉn tinh hoàn và tinh hoàn kém phát triển, xét nghiệm FSH, LH và Testosterol đều thấp, phân tích gen tìm thấy 01 biến thể dị hợp tử trên gen *SOX10* giống chị gái nhưng không mất khứu giác nên được chẩn đoán suy sinh dục nguyên phát.

- Mẹ: Nguyễn Mai H., Năm sinh 1983, phân tích gen không tìm thấy bất thường.

- Bố: Tạ Duy S. Năm sinh 1976. Phân tích gen phát hiện 01 biến thể dị hợp tử c.482G>A (p.Arg161His) trên gen *SOX10* giống như của 2 con.

Họ hàng nội ngoại hai bên không có ai bị chậm dậy thì hoặc vô sinh.

3. BÀN LUẬN:

Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp một gia đình có bố và mẹ ngoại hình bình thường. Mẹ không mang gen bệnh. Bố mang gen bệnh và sinh 2 con đều mang gen bệnh giống bố dạng di truyền trội dị hợp tử c.482G>A(p.Arg161His) trên gen *SOX10*.

Như vậy, 3 thành viên trong gia đình có cùng biến thể trên gen *SOX10* nhưng kiểu hình khác nhau bố bình thường chức năng sinh sản bình thường như vậy có 2 khả năng, khả năng biến thể phát hiện được có thể không gây thiếu năng SD ở 2 con, khả năng thứ 2 do di truyền trội có tính thấm khác nhau nên kiểu hình khác nhau dù cùng kiểu gen. Trong khi con gái mắc HC Kallman, em trai không mất khứu giác bị suy sinh dục nguyên phát với chậm phát triển về tinh hoàn ngay từ nhỏ.

Biến thể dị hợp tử c.482G>A(p.Arg161His) trên gen *SOX10* tạo ra sự thay thế acid amin Arginine ở vị trí 161 thành Histidine, biến thể làm thay đổi Arginine ở vị trí 161 là nguyên nhân gây nên HC Waardenburg với kiểu hình. Tuy nhiên, cần phân biệt với HC

Waardenburg dựa trên phân tích gen *SOX10* nằm trên nhánh dài NST 22(22q13.1) liên quan đến nhiều kiểu hình khác nhau như HC Waardenburg typ 2E và 4C nhưng lâm sàng biểu hiện bất thường dạng sắc tố ở tóc, da, mắt và nghe kém, typ 4C còn thêm bệnh Hirschsprung. Như vậy bệnh nhân của chúng tôi có bất thường gen *SOX10* với kiểu hình chậm dậy thì/ vô kinh và mất khứu giác và không có dấu hiệu bất thường sắc tố trên da và mắt nên đã chẩn đoán HS Kallmann. Biến thể này đã được báo cáo trên Clin Var, phân lớp còn chưa thống nhất, biến thể có thể gây bệnh, không bệnh và biến thể chưa chắc chắn.

Ngoài ra, trong gia đình 2 con bị suy sinh dục chỉ có 1 con đủ tiêu chuẩn HC Kallmann, điều đó cho thấy khả năng biến thể đơn bội *SOX10* chiếm một tỷ lệ nhỏ trong các trường hợp Kallmann. Sự đơn bội *SOX10* có thể liên quan nhiều đến phổ kiểu hình khác nhau, bao gồm KS mà không có các đặc điểm lâm sàng khác của HC Waardenburg (6,7).

Trong HC Kallmann hậu quả của thiếu hụt tổng hợp GnRH, liên quan với mất khứu giác do tình trạng thiếu sản hoặc bất sản hành khứu, trường hợp này đã làm MRI sọ não nhưng chưa tìm thấy bất thường. Ở người bình thường, các xung giải phóng hormone GnRH từ trục hạ đồi bị kích thích sẽ bài tiết GnRH vào hệ tuần hoàn tuyến yên, hoạt hóa GnRH receptor 1 ở thùy trước tuyến yên, bài tiết FSH, LH vào hệ tuần hoàn và đến tuyến sinh dục; từ đó làm tăng bài tiết các hormone sinh dục và kích thích quá trình sinh sản. Một số giả thuyết về sự thiếu hụt GnRH trong HC Kallmann có thể do sự thoái hóa sớm các dây thần kinh khứu giác, dẫn đến rối loạn sự di chuyển bất thường của các tế bào chế tiết GnRH tới thùy trước tuyến yên.

Chậm dậy thì hoặc không dậy thì là một trong những dấu hiệu đặc trưng nhất của

suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin, bệnh nhân không phát triển hoàn toàn hoặc một phần các đặc tính sinh dục thứ phát (5). Hai bệnh nhân của chúng tôi đều cho thấy nồng độ hormone SD đều rất thấp như của chị gái: LH 0,747 IU/L, FSH 1,14 IU/L, E2: 18,4 pmol/L, NST 46, XX. Em trai LH <0,30 mIU/ml, FSH 0,303 mIU/ml, Testosterol < 0,0868 nmol/l.

Hầu hết các bệnh nhân suy sinh dục giảm gonadotropin có biểu hiện vô kinh nguyên phát, số ít còn lại chỉ xuất hiện 1-2 lần hành kinh trong độ tuổi vị thành niên, đa số các bệnh nhân này đều không phát triển tuyến vú.

4. KẾT LUẬN

Qua báo cáo nhân một trường hợp Hội chứng Kallmann, nghiên cứu gia đình có bố chị gái và em trai cùng có biến thể dị hợp tử c.482G>A(p.Arg161His) trên gen *SOX10* nhưng kiểu hình khác nhau: bố bình thường, em trai mắc chứng suy sinh dục nguyên phát, chị gái mắc HC Kallmann do mất khứu giác.

Như vậy, khi gặp ca bệnh bị chậm dậy thì, không có kinh nguyệt kèm theo mất khứu giác hoặc tiền sử trẻ trai chậm dậy thì, thiếu năng sinh dục có tật ẩn tinh hoàn từ nhỏ nên phân tích gen của các thành viên trong gia đình để chẩn đoán xác định bệnh.

Việc phát hiện và can thiệp điều trị hormone sinh dục cho nhóm bệnh này là cần thiết. Liệu pháp thay thế hormone sinh dục không chỉ đem lại ngoại hình bình thường mà còn đảm bảo sự cân bằng nội môi của hormone, giúp trẻ phát triển ở tuổi thành niên cũng như giai đoạn trưởng thành sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J., et al (2011). “Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland”, *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:41.
2. Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S., et al (1993), “Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome”. *Hum Mol Genet*,2(4):373.
3. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL., et al (1996),” The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human”, *J Clin Endocrinol Metab*, 81(12):4388.
4. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S., et al (2007), “Dysgenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism”, *J Clin Invest*, 117(2):457.
5. Lewkowicz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L., et al (2011), “Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications”. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(1):E136. Epub 2011 Nov 9.
6. Hirohito Shima, Etsuro Tokuhito, Shingo Okamoto., et al(2021), “SOX10 Mutation Screening for 117 Patients with Kallmann Syndrome”, *J. of the Endocrine Society*, Volume 5, Issue 7, July 2021.
7. Chaoui A, et al (2011). “Identification and functional analysis of SOX10 missense mutation in different subtypes of Waardenburg syndrome”, *Hum Mutat.*2011Dec;32(12):1436-49.