

Báo cáo trường hợp: Hội chứng Kallmann ở nữ

Phạm Thị Quỳnh Nhi, Lê Đức Vinh, Nguyễn Văn Hiền, Phạm Chí Kông
Bệnh viện Phụ Sản – Nhi Đà Nẵng

doi:10.46755/vjog.2021.3.1261

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Phạm Chí Kông, email: phamchikong@gmail.com
Nhận bài (received): 20/8/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/10/2021

Tóm tắt

Hội chứng Kallmann hiếm gặp với tỷ lệ mắc khoảng 1/10.000 ở nam và 1/50.000 ở nữ. Hội chứng này đặc trưng bởi tình trạng suy sinh dục giảm gonadotropin phối hợp với giảm hoặc mất khứu giác. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 19 tuổi đến khám vì vô kinh nguyên phát, khám phát hiện không phát triển các đặc điểm sinh dục thứ phát (Tanner 1) kèm theo mất khứu giác toàn bộ. Các xét nghiệm nồng độ FSH, LH và estradiol ở ngưỡng rất thấp. Không quan sát thấy rãnh khứu bên trái và hành khứu hai bên trên MRI sọ não. Các xét nghiệm về di truyền chưa ghi nhận các bất thường gen liên quan. Sau khi được chẩn đoán, bệnh nhân được điều trị ban đầu với liệu pháp nội tiết thay thế (estrogen – progesterone) với mục đích phát triển các đặc điểm sinh dục thứ phát. Về lâu dài, điều trị với gonadotropin là cần thiết để hỗ trợ khả năng sinh sản cho bệnh nhân.

Từ khóa: hội chứng Kallmann, nữ giới, suy sinh dục giảm gonadotropin, mất khứu giác.

A case report: Kallmann syndrome

Pham Thi Quynh Nhi, Le Duc Vinh, Nguyen Van Hien, Pham Chi Kong
Danang Hospital for Women and Children

Abstract

The Kallmann syndrome is a rare clinical entity, with an estimated prevalence of 1/10000 in males and 1/50000 in females. This syndrome is characterized by the association of hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia or anosmia. We report hereby a 19 year old women presented with amenorrhea, her secondary sexual characters were deficient (Tanner 1) and anosmia. Lab tests showed low levels of FSH, LH and estradiol. MRI scanning of the brain demonstrated the absent of the left olfactory sulcus and bilateral agenesis of the olfactory bulbs. Genetic testing: no mutations have been found. After the diagnosis of syndrome, our patient was treated with hormone replacement therapy (estrogen – progesterone), the main goal of treatment is to induce and maintain secondary sexual characters. The further goal can be related to enable fertility with gonadotropin.

Keyword: Kallmann syndrome, female, hypogonadotropic hypogonadism, anosmia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Kallmann (KS) có tỷ lệ mắc khoảng 1/10.000 ở nam và 1/50.000 ở nữ. Tỷ lệ mắc nam / nữ trong khoảng 1/4 – 1/5 [1]. Đặc điểm nổi bật của hội chứng Kallmann là bệnh nhân biểu hiện suy tuyến sinh dục suy giảm gonadotropin (hypogonadotropic hypogonadism) và giảm hoặc mất khứu giác [3]. Hội chứng Kallmann là một bệnh không đồng nhất về mặt di truyền. Đặc điểm di truyền có thể theo kiểu liên kết nhiễm sắc thể X, di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Chẩn đoán hội chứng Kallmann dựa vào các đặc điểm nổi bật phản ánh tình trạng suy sinh dục giảm gonadotropin như không có đặc điểm sinh dục phụ thứ phát (Tanner 1), vô kinh nguyên phát, vô sinh, giảm ham muốn tình dục và giảm hoặc mất khứu giác. Ngoài ra, chẩn đoán cần các xét nghiệm đánh giá các nội tiết gonadotropin và estradiol có nồng độ thấp. Thiếu sản hoặc bất sản hành khứu có thể được xác định bằng chụp cộng hưởng từ có độ phân giải cao nhưng không phải lúc

nào cũng tương quan với tình trạng lâm sàng của chức năng khứu giác; do đó, chẩn đoán mất khứu giác nên dựa trên đánh giá lâm sàng [1].

Trong báo cáo trường hợp này, chúng tôi mô tả một bệnh nhân nữ đến khám với biểu hiện vô kinh nguyên phát và mất khứu giác. Ngay sau khi thiết lập chẩn đoán hội chứng Kallmann, bệnh nhân được điều trị với liệu pháp hormone thay thế và đang được theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị.

2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP BỆNH

Bệnh nhân nữ 19 tuổi, đến khám tại khoa Hiếm muộn - Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng vì vô kinh nguyên phát. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý gì đặc biệt, không có khả năng ngửi mùi từ nhỏ, chưa ghi nhận có kinh lần nào. Chưa ghi nhận bất thường từ gia đình. Khám lâm sàng bệnh nhân khá rụt rè. Chiều cao 145 cm, cân nặng 36 kg, BMI 17 kg/m². Mặt, mũi, môi họng, thính giác bình thường. Không nhận biết được bất kỳ mùi nào. Không thấy sự phát triển của vú, không có lông mu, lông nách (Tanner 1). Đặc

điểm các môi lớn, môi bé và âm vật nhỏ, màng trinh bình thường. Các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường.

Bảng 1. Xét nghiệm nội tiết.

Giá trị nội tiết	Tháng 1/2021	Tháng 2/2021
FSH (mIU/ml)	1,04	1,14
LH (mIU/ml)	0,158	0,262
Prolactin (ng/ml)	4,8	5,1
Estradiol (pg/ml)	< 5	< 5
Progesterone (ng/ml)	< 0,05	< 0,05
TSH (μ IU/ml)	1,8	

Xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ 46XX, chưa ghi nhận bất thường cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể. Xét nghiệm phân tích đột biến gen G4500 không phát hiện biến thể được phân lớp có khả năng gây bệnh trên các gen được khảo sát.

Siêu âm tim: chưa ghi nhận bất thường cấu trúc các van tim.

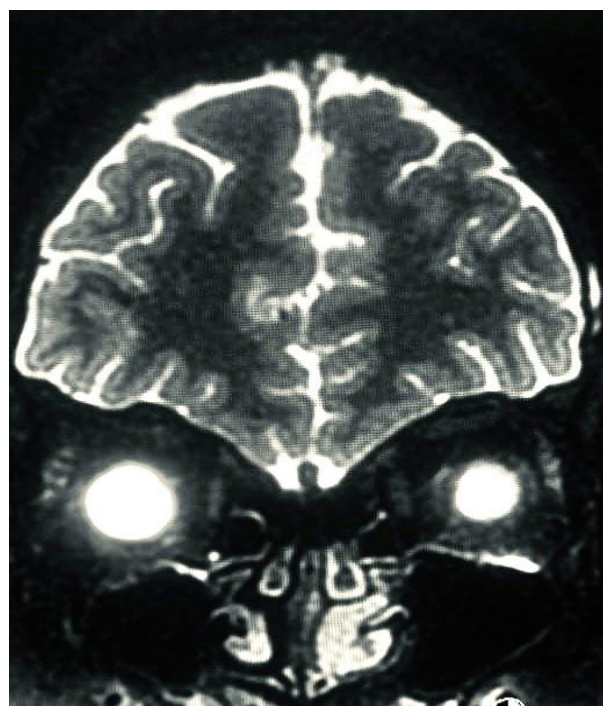
Siêu âm bụng tổng quát: chưa phát hiện bất thường cấu trúc gan, thận.

Siêu âm phần phụ: tử cung dài 29 mm, dAP 8 mm, nội mạc mỏng, buồng trứng phải kích thước 13 x 9 mm, buồng trứng trái kích thước 14 x 9 mm.

Chụp cộng hưởng từ vùng sọ não ghi nhận tuyến yên kích thước và vị trí bình thường, không quan sát thấy hành khứu 2 bên và mất rãnh khứu bên trái.



(A)



(B)

Hình 1. (A) Hành khứu, rãnh khứu bình thường và (B) không quan sát thấy rãnh khứu bên trái và hành khứu hai bên ở bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị ban đầu với Ethinyl estradiol uống liều 1mg/ngày theo liệu trình 21 ngày, nghỉ 7 ngày, kéo dài trong 6 tháng. Ngoài ra bệnh nhân cũng được bổ sung vitamin D 400 IU/ngày và Canxi 1000 ng/ngày. Theo dõi sau 6 tháng, chiều cao 148 cm (cải thiện chiều cao 3 cm), phát triển mô vú, lông mu lông nách ít (Tanner 2). Hiện tại bệnh nhân vẫn chưa xuất hiện kinh nguyệt, siêu âm tử cung có chiều dài 31mm, dAP 14 mm, nội mạc 4mm. Chỉ định tăng liều uống Ethinyl estradiol uống 2 m/ngày theo chu kỳ như trên.



(A) Trước điều trị



(B) Sau 6 tháng điều trị.



(C) Sau 3 tháng điều trị



(D) Sau 6 tháng điều trị.

Hình 2. Các biến đổi vú sau 6 tháng điều trị estradiol

3. BÀN LUẬN

Hội chứng Kallmann là hậu quả của sự thiếu hụt sự tổng hợp GnRH, liên quan với mất hoặc giảm khứu giác do tình trạng thiếu sản hoặc bất sản hoàn toàn hành khứu [1], [2]. Ở người bình thường, các xung giải phóng hormon GnRH phù hợp cho hoạt động của trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Khi các neuron vùng hạ đồi bị kích thích sẽ bài tiết GnRH vào hệ tuần hoàn cửa tuyến yên, hoạt hóa GnRH receptor 1 ở thùy trước tuyến yên, kiểm soát bài tiết FSH và LH. FSH và LH được vận chuyển theo đường máu đến tuyến sinh dục, làm tăng bài tiết các hormon sinh dục và kích thích quá trình sản sinh giao tử [3]. Trong giai đoạn sớm của bào thai, các tế bào chế tiết GnRH được sinh ra ở vùng khứu giác và bắt đầu di chuyển vào não từ tuần thứ 9 - 12, dọc theo các bó dây thần kinh khứu giác [2]. Một số giả định về sự thiếu hụt GnRH trong hội chứng Kallmann có thể do sự thoái hóa sớm các dây thần kinh khứu giác, hoạt động như các tín hiệu dẫn đường, dẫn đến sự di chuyển bất thường của các tế bào chế tiết GnRH [4].

Không dậy thì là một trong những đặc trưng nhất của suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin, bệnh nhân không phát triển hoàn toàn hoặc một phần các đặc điểm sinh dục thứ phát. Đến 90% các bệnh nhân suy sinh dục giảm gonadotropin biểu hiện tình trạng vô kinh nguyên phát, 10% còn lại chỉ xuất hiện 1 - 2 lần hành kinh trong suốt độ tuổi vị thành niên, và đa số những bệnh nhân này đều không phát triển tuyến vú trước liệu pháp điều trị estrogen thay thế. Các đặc điểm sinh dục thứ phát khác như phát triển lông mu, lông nách biến đổi từ hoàn toàn không xuất hiện cho đến xuất hiện những người bình thường, điều này phụ thuộc vào mức độ thiếu hụt GnRH ảnh hưởng đến khả năng sản xuất androgen [5]. Bệnh nhân này đến với chúng tôi vì lý do vô kinh nguyên phát, các đặc điểm sinh dục thứ phát như kích thước vú, phát triển lông mu lông nách gần như không phát triển, các xét nghiệm nội tiết FSH, LH, Estradiol ở ngưỡng rất thấp sau 2 lần đánh giá cách nhau 4 tuần. Qua thăm khám lâm sàng phát hiện bệnh nhân không phát hiện được bất kỳ mùi nào từ khi nhỏ, điều này được giải thích

bởi sự vắng hành khứu hai bên khi chụp cộng hưởng từ. Tình trạng mất hoặc giảm khứu giác được quan sát ở 50% các bệnh nhân suy sinh dục giảm gonadotropin và đây chính là yếu tố chúng tôi hướng đến chẩn đoán hội chứng Kallmann trên bệnh nhân này. Mất khứu giác gây ra bởi sự biến đổi trên một số đoạn gen, hay gặp nhất ở gen KAL ở vị trí Xp 22.3 trên nhiễm sắc thể X [6]. Thông thường trong hội chứng Kallmann, hành khứu, rãnh khứu thường bị thiếu sản hoặc bất sản, và khiếm khuyết này sẽ được quan sát qua chụp cộng hưởng sọ não, tuy nhiên một số trường hợp hội chứng Kallmann vẫn có hình ảnh hành khứu bình thường, vì vậy chẩn đoán mất hoặc giảm khứu giác chủ yếu vẫn dựa vào triệu chứng lâm sàng [4], [7].

Các khảo sát khác liên quan như siêu âm tim, siêu âm ổ bụng bình thường và sự phát triển toàn vẹn vùng mặt, mắt, tai, hầu họng cũng như các gen đã khảo sát giúp chúng tôi loại trừ các chẩn đoán liên quan đến hội chứng CHARGE, Waardenburg, đây là các hội chứng liên quan đến bất thường gen CHD7, SOX10, biểu hiện lâm sàng cũng bao gồm các dấu hiệu của suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin và mất hoặc giảm khứu giác nhưng có kèm theo các bất thường đường giữa, bất thường tim, thận, thính giác, hầu họng [8].

Về nguyên nhân của hội chứng Kallmann, hiện tại có khoảng 17 gen đã được xác định và có liên quan đến hội chứng này, trong đó có 6 gen đột biến chỉ gây ra KS (KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8 và CHD7) và đột biến 11 gen khác (AXL, CHD7, FGF8, FGF17, FGFR1, HS6ST1, NSMF, PROK2, PROKR2, SEMA7A, WDR11) có thể gây ra hội chứng Kallmann hoặc một bất thường thuộc nhóm bệnh lý suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin bẩm sinh (congenital hypogonadotropic hypogonadism) [1], [7]. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 30 - 50% các trường hợp hội chứng Kallmann được chứng minh có liên quan đến khiếm khuyết các gen này [7], [9], [10], trường hợp bệnh nhân này chúng tôi chưa phát hiện được các bất thường gen liên quan.

Điều trị những bệnh nhân trong nhóm suy sinh dục giảm gonadotropin nói chung và hội chứng Kallmann nói riêng là một quá trình điều trị lâu dài, vì vậy trước khi đi vào điều trị, bệnh nhân cần được giải thích rõ ràng về phương án và mục đích điều trị, lựa chọn thời điểm điều trị phù hợp và phải đảm bảo bệnh nhân tuân thủ điều trị. Phương án điều trị bệnh nhân hội chứng Kallmann tùy thuộc vào mục đích điều trị của từng giai đoạn. Mục đích điều trị ban đầu là tạo và duy trì các đặc điểm sinh dục bằng liệu pháp nội tiết thay thế (HRT) để thúc đẩy sự trưởng thành giới tính, tạo vòng kinh nhân tạo và giảm nguy cơ loãng xương. HRT điều trị ban đầu bằng estrogen đơn thuần kích thích phát triển vú tối ưu, ngoài ra HRT giúp phát triển khối xương, cải thiện chiều cao và giảm nguy cơ loãng xương, gãy xương do tình trạng thiếu hụt estradiol gây ra. Bước tiếp theo sau khi vú đã phát triển đạt mong đợi hoặc xuất hiện kinh nguyệt, progestogen sẽ được thêm vào liệu trình điều trị để cân bằng tác động của estrogen. HRT nên được bắt đầu ngay sau khi có chẩn đoán khi trong hoặc sau

tuổi dậy thì bình thường và có thể kéo dài đến tuổi mãn kinh trung bình. Các tiếp cận tư vấn theo dõi không phù hợp do có thể liên quan đến kém phát triển kích thước tử cung, ảnh hưởng đến khả năng mang thai về sau [2]. Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị ngay sau khi thiết lập chẩn đoán với Ethinyl estradiol liều thấp 1mg/ ngày theo chu kỳ uống 21 ngày, nghỉ 7 ngày trong 6 tháng. Sau 6 tháng tái khám có cải thiện chiều cao 3 cm, mô vú phát triển, phát triển lông mu và lông nách ít, kích thước tử cung tăng nhẹ. Hiện tại sự phát triển kích thước của vú và tử cung chưa đạt mức mong đợi (tức giới hạn bình thường theo tuổi) và chưa xuất hiện kinh nguyệt nên chúng tôi đã bắt đầu tăng liều điều trị Ethinyl estradiol 2 mg/ngày và đánh giá lại sau 3 - 6 tháng tiếp theo để có sự điều chỉnh phù hợp.

Mục đích điều trị xa hơn có thể giúp hỗ trợ khả năng sinh sản cho bệnh nhân bằng cách sử dụng GnRH theo dạng xung hay sử dụng điều cao FSH và LH [7], [8], [11]. Hiện tại đã có nhiều nghiên cứu về sự phát triển kích thước tinh hoàn và sinh giao tử ở những bệnh nhân Kallmann là nam giới, tuy nhiên các bằng chứng về khả năng mang thai ở nữ giới trong nhóm hội chứng này vẫn còn nhiều hạn chế, bởi tỷ lệ mắc bệnh hiếm và đòi hỏi thời gian theo dõi dài hạn. Theo một nghiên cứu hồi cứu, điều trị phục hồi khả năng sinh sản ở những bệnh nhân nữ mắc hội chứng Kallmann có thể đạt đến 22% [12]. Điều trị kích thích buồng trứng với gonadotropin kết hợp với quan hệ tự nhiên có thể được xem là lựa chọn đầu tay trong những trường hợp không có yếu tố vô sinh khác kèm theo vì mang lại kết quả có thai và tiết kiệm chi phí hơn việc lựa chọn IVF - ICSI [2]. Những bệnh nhân này trước khi điều trị hỗ trợ sinh sản cần được tham vấn di truyền về nguy cơ di truyền các đột biến gen cho thế hệ sau [5], [12]. AMH thấp hoàn toàn có thể xảy ra ở những phụ nữ suy sinh dục giảm gonadotropin, khi tế bào chưa bao giờ tiếp xúc với FSH và trong những trường hợp này, AMH thấp không tiên lượng được chính xác dự trữ buồng trứng, điều này đã được chứng minh khi tiến hành sử dụng FSH ở những bệnh nhân suy sinh dục giảm gonadotropin bẩm sinh. Vì vậy, AMH thấp không phải là yếu tố quyết định để tiên lượng điều trị cho những bệnh nhân suy sinh dục giảm gonadotropin đang tìm kiếm cơ hội mang thai. [2]

Những bệnh nhân nữ trong nhóm suy sinh dục giảm gonadotropin, bao gồm cả hội chứng Kallmann, nồng độ thấp estrogen có thể dẫn đến nguy cơ loãng xương, gãy xương. Vì vậy, bên cạnh việc bổ sung estrogen, mật độ xương nên được theo dõi định kỳ, bổ sung thêm Vitamin D và canxi hàng ngày cũng được khuyến cáo. Hiện tại bệnh nhân của chúng tôi đang được bổ sung Canxi và Vitamin D hàng ngày song song với điều trị estradiol để giúp phát triển xương.

4. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng hiếm gặp - hội chứng Kallmann ở nữ với đầy đủ các biểu hiện của tình trạng suy sinh dục giảm gonadotropin và mất khứu giác. Trường hợp này đến với chúng tôi lúc bệnh nhân 19

tuổi, được can thiệp điều trị kịp thời, qua 6 tháng điều trị theo chu kỳ với estrogen bệnh nhân đã có những thay đổi đáng kể về chiều cao, các đặc điểm sinh dục và vẫn tiếp tục điều trị theo liệu trình. Tuy nhiên việc khám, phát hiện và điều trị sớm hội chứng Kallmann, nhất là trước tuổi dậy thì được xem là mang lại lợi ích lớn nhất cho bệnh nhân, không những phát triển các đặc điểm sinh dục, thúc đẩy sự trưởng thành giới tính, phát triển chiều cao mà còn giúp hỗ trợ sớm các vấn đề tâm lý, cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Về lâu dài, nếu bệnh nhân có nhu cầu sinh sản thì việc sử dụng GnRH hoặc gonadotropin ngoại sinh kích thích buồng trứng và tham vấn di truyền là cần thiết với bệnh nhân mắc hội chứng Kallmann.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bouloux PM, Hu Y, MacColl G. Recent advances in the pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Prog Brain Res* 2002; 141:79–83.
2. Swee, Du Soon et al (2021). Recent advances in understanding and managing Kallmann syndrome. *Faculty reviews* vol. 10 37. 13 Apr. 2021, doi:10.12703/r/10-37
3. Vương Thị Ngọc Lan (2020). Vai trò cốt lõi của hệ trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng trong sự sinh sản ở loài người. *Y học sinh sản đại cương* (138). Nhà xuất bản Y học.
4. Quinton R et al (2010). The neuroradiology of Kallmann's syndrome: genotypic and phenotypic analysis. *J Clin. Endocrine* 81, 3010 – 3017.
5. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):669 – 710.
6. Vidya K Lohe (2015). Kallmann syndrome affecting a female : An unusual case report. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*, Vol. 10 (3), 190 – 193.
7. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:547-64.
8. Meczekalski B et al (2013), Kallmann syndrome in women : from genes to diagnosis and treatment, *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 29(4), 296 – 300.
9. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A: 2796–801.
10. Maione L, Cantone E, Nettore IC, Cerbone G, De Brasi D, Maione N, et al. Flavor perception test: evaluation in patients with Kallmann syndrome. *Endocrine* 2015 Jul 25.
11. Phạm Chí Kông (2015). Chẩn đoán và điều trị vô kinh tuổi vị thành niên. *Tạp chí Phụ Sản – 13*(3), 26 – 33.
12. Sidhoum, V. F., Chan, Y. M., Lippincott, M. F.,

Balasubramanian, R., Quinton, R., Plummer, L., Dwyer, A., Pitteloud, N., Hayes, F. J., Hall, J. E., Martin, K. A., Boepple, P. A., & Seminara, S. B. (2014). Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(3), 861–870. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2809>

13. Kim S. H. (2015). Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann syndrome: Past, Present and Future. *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea), 30(4), 456 – 466.