

文章编号 1006-8147(2021)06-0646-03

病例报告

Kallmann 综合征 1 例报告

赵悦, 蒋海燕, 郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

关键词 Kallmann 综合征; 低促性腺激素性性功能减退症; FGFR1 基因突变

中图分类号 R725.8

文献标志码 B

卡尔曼氏综合征(Kallmann 综合征, KS)是一种临床上较为罕见的遗传性疾病, 是特发性低促性腺激素性性功能减退症中最常见的类型, 伴有嗅觉减退或缺失, 男性发病率较女性高, 为 1:8 000, 女性为 1:40 000, 具有显著的基因型和表型异质性^[1]。近年来, 随着基因测序的广泛应用, 已证实超过 20 个不同的基因突变位点与 KS 有关系。现结合相关文献对天津医科大学总医院收治的 1 例成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 基因检测到新发突变位点致 KS 患儿报道如下。

1 病例介绍

1.1 临床特征与一般资料 患儿, 男, 1 岁 4 个月, 生后 3 个月家长发现患儿阴茎短小, 就诊于当地小儿外科考虑“阴茎、睾丸发育较小”, 未予特殊治疗。随后因患儿阴茎、睾丸仍无明显增长, 生后 8 个月于当地儿科门诊就诊, 诊断为“不排除先天性肾上腺皮质增生症(17- α 羟化酶缺乏)”, 未给予特殊治疗。患儿现 1 岁 4 个月, 阴茎、睾丸较出生时无明显增长, 为求进一步诊疗于 2020 年 7 月 23 日就诊于我院儿童内分泌科。入院查体: 营养良好, 精神反应好, 智力发育、运动发育与正常同龄儿无明显差距。五官发育未见明显异常, 无特殊面容, 胸腹部体格检查无异常, 脊柱、四肢无明显畸形, 四肢活动自如, 肌力、肌张力正常, 神经系统查体未见异常; 专科查体: 身高: 82.4 cm(位于同年龄同性别同种族儿童第 50~75 百分位), 体重: 10.5 kg(位于同年龄同性别同种族儿童第 25~50 百分位), 体重指数(BMI): 15.46 kg/m², 血压: 91/63 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 上部量/下部量=1.03, 指间距 77 cm, 头围 47 cm, 阴茎长度约 1.5 cm, 无尿道下裂, 阴囊左右两侧对称,

颜色无明显加深, 少皱褶, 两侧阴囊内均可触及睾丸样组织, 体积约 1 cm³(Tanner I 期)。皮肤无色素沉着, 粗测视野正常, 耳廓外形正常, 无耳位低下, 粗测听力正常, 鼻腔内无分泌物, 闻到酒精等刺激性气味表现为皱眉、躲避等。

1.2 实验室检查 入院后完善相关化验检查(2020 年 7 月天津医科大学总医院): (1)一般检查: 血常规血红蛋白(Hb)↓、平均红细胞体积(MCV)↓、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)↓、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)↓, 余项大致正常, 肝肾功能、尿便常规、血糖、肿瘤标志物均正常。(2)性激素检查: 黄体生成素(LH): 0.03 IU/L ↓ (0.57~12.07), 卵泡刺激素(FSH): 0.53 IU/L ↓ (0.95~11.95), 雌二醇(E₂): 8 pg/mL (≤13), 催乳素(PRL): 12.56 ng/mL (3.46~19.4), 睾酮(T): <12.98 ng/dL (70~200), 脱氢表雄酮(DHEA): 36.8 ng/mL ↓ (140~3 230), 雄烯二酮: 55.7 pg/mL (<690), 抗苗勒氏管激素(AMH): 5.98 ng/mL, 抑制素 B: 25.43 pg/mL。(3)性激素激发试验: ①促性腺激素释放激素(GnRH) 激发试验: 注射戈那瑞林 28 μg, 分别于注射前及注射后 30 min、60 min、90 min 测定血 FSH、LH 水平(表 1); ②人绒毛膜促性腺激素(HCG)激发试验: 肌肉注射绒毛膜促性腺激素 1 000 U×3 d, 分别于激发前后检测血液中睾酮、双氢睾酮水平(表 2)。(4)其他相关激素: 游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 5.87 pmol/L ↑ (2.63~5.7), 游离甲状腺素(FT₄) 12.31 pmol/L (9.01~19.05), 促甲状腺激素(TSH) 1.64 μIU/mL (0.35~4.94); 胰岛素样生长因子-1(IGF-1) 38.8 ng/mL (Mean~+1SD), 胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3) 2.13 μg/mL (Mean~+1SD); 醛固酮(卧位) 11.3 ng/dl (3.0~23.6), (立位) 22.0 ng/dl (3.0~35.3), 肾素(卧位) 74.5 μIU/mL ↑ (2.8~39.9), (立位) 139.0 μIU/mL ↑ (4.4~46.1); 肾上腺皮质节律正常。

1.3 影像学检查 心脏超声: 心脏结构及功能均正常。腹部、肾上腺 B 超未见明显异常。睾丸 B 超: 左

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC36400); 天津市卫计委重点攻关研究项目(16KG123); 天津市科技局科学技术普及项目(18KPHDSF00140)

作者简介 赵悦(1990-), 女, 硕士在读, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 郑荣秀, E-mail: rzhen@tmu.edu.cn。

侧睾丸8 mm×5 mm×4 mm(0.11 mL),右侧睾丸 9 mm×4 mm×4 mm(0.10 mL),双侧睾丸体积小。盆腔 B 超:盆腔内未见子宫卵巢回声。因为该患儿年龄较小,头颅核磁无法精准显示嗅球结构,故尚未完善该检查。

表 1 注射戈那瑞林前后不同时刻患者激素水平(IU/L)

指标	0 min	30 min	60 min	90 min
LH	0.03	1.88	2.02	1.79
FSH	0.53	8.33	12.69	12.94

注:LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;LH 峰值/FSH 峰值=2.02/12.94=0.15,LH、FSH 较基础值明显升高

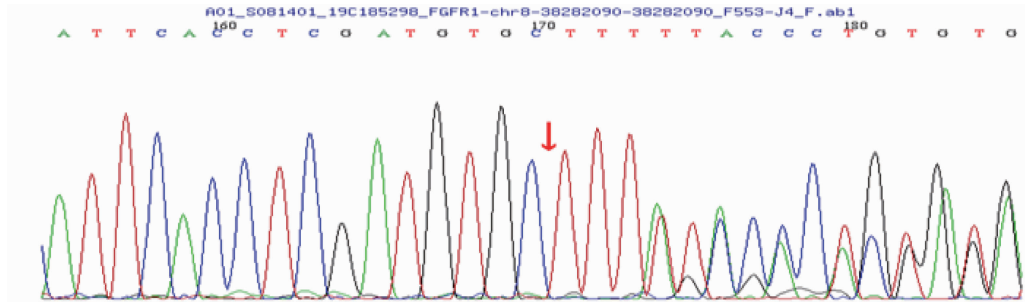
表 2 肌注 HCG 前后不同时刻患者激素水平

项目	T(ng/dL)	DHT(pg/mL)	T/DHT
激发前	<12.98	67.17	-
激发后	81.61	133.93	6.09

注:T:睾酮;DHT:双氢睾酮;T/DHT:睾酮/双氢睾酮;HCG:人绒毛膜促性腺激素;HCG 激发试验提示睾丸间质细胞功能正常

1.4 基因检测 征得家属同意,对患儿血液样本进行性发育障碍相关基因检测,应用基因测序分析检测到 SRY 基因,应用高通量测序技术,发现 FGFR1 基因有 1 个杂合突变:c.871_872dupAA 杂合突变,导致氨基酸发生移码突变(p.H292Sfs*5)(图 1)。应用 Sanger 经家系验证分析,c.871_872dupAA(p.H292Sfs*5)受检人之父该位点无变异(图 2),受检人之母该位点无变异(图 3),此变异为自发突变。文献数据库未有该位点的相关性报道,此变异为新发突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)发布的《ACMG 遗传变异分类标准与指南》,该变异初步判定为致病性变异。

1.5 诊断和治疗 目前该患儿 KS 诊断明确,予 HCG 500 U 肌注×BIW(一周两次)治疗,目前仍在随访中。



注:FGFR1,chr8:38282090-38282090,c.871_872dupAA(exon7,NM_023110),导致氨基酸改变 p.H292Sfs*5,为移码突变

图 1 患儿血液样本检测结果

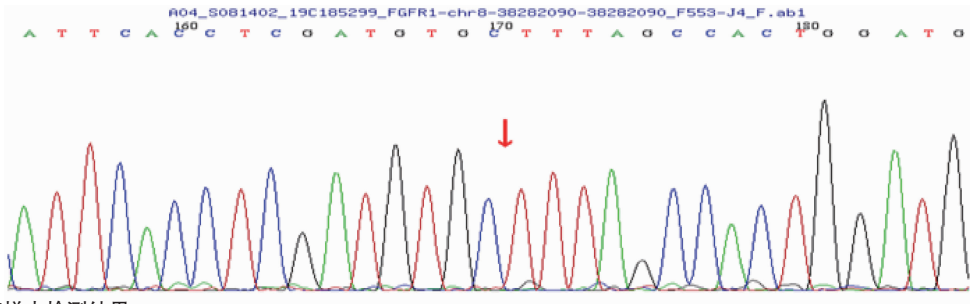


图 2 父亲血液样本检测结果

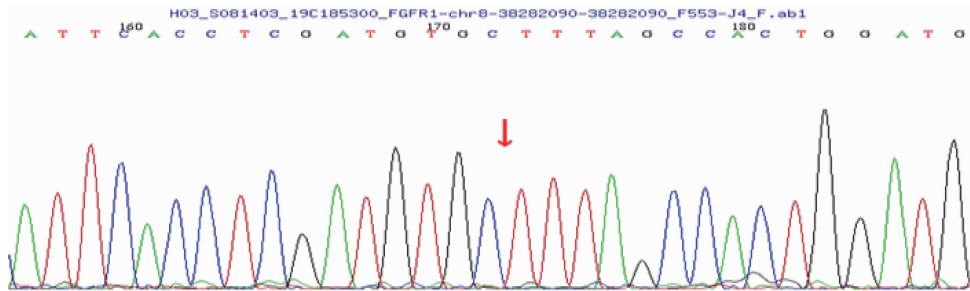


图 3 母亲血液样本检测结果

2 讨论

2.1 KS 的表现 KS 于 1856 年第一次被提出,1944 年遗传学家Kallmann 将其命名^[2]。目前已报道约 900 例 KS 患者,其中男性病例数占 96%左右,且

多确诊于青春期及成人期,本病例确诊于幼儿期,既往鲜有报道。KS 是一种特发性低促性腺激素性性腺功能减退症^[3],遗传方式主要为 X-连锁隐性遗传、常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传,部分病例为

自发突变。GnRH神经元的迁移从鼻基板开始,沿着犁鼻神经和嗅神经的轴突最终穿过鼻间质和筛状板,之后沿着犁鼻神经腹支到达最终位置—弓状核和下丘脑的视前区,紧接着,GnRH神经元将轴突延伸至中位隆起,到达下丘脑—垂体门脉血管的有孔的血脑毛细血管。根据解剖学位置关系,GnRH神经细胞可分为下丘脑型、中脑型及神经终末—脑端型^[9],下丘脑型神经细胞未能从嗅觉胎盘迁移到视前区,胎儿发育过程中嗅觉神经元发育和迁移存在缺陷,而导致嗅觉丧失。随着对KS的遗传学研究的进展,目前已报道20余个基因突变与此征有关,常见的包括:KAL1、FGFR1、FGF8、CDH7、ANOS1、HS6ST1、SOX10、SEMA3A、WDR11、IL17RD、PROKR2、PROK2、FEZF139^[4-5]。本例完善基因检测,发现FGFR1杂合缺失,FGFR1基因参与神经元迁移、胚胎发生过程中的分化和增殖以及嗅球的正常发育^[1]。正确的基因表达在一定程度上取决于精准的剪接。此外,临床分析经常忽略的内含子序列包含关键的剪接供体/受体位点,以及可以划定外显子/内含子边界的分支位点。内含子突变可以通过各种方式引起严重的疾病,包括错误的mRNA剪接、外显子跳过、内含子保留、移码,剪接位点的早期终止。这种杂合子内含子突变导致mRNA的异常截断,从而减少GnRH神经元的数量,最终导致KS。

对于因第二性征发育不全而就诊的典型病例中,借助性激素和激发试验结果,提示性激素缺乏,可以临床诊断该病;而部分不典型病例,尤其是青春期前尚未有性腺发育的儿童,临床表现不明显,诊断较为困难,需借助影像学及基因检测来确诊^[6]。本例患者为1例幼儿期男童,主要有以下表现:(1)性腺激素缺乏。(2)外生殖器发育不良。(3)嗅觉缺失或嗅觉减退,但无法确认患儿是否能自行分辨各种味道以及是否存在嗅觉减退的症状,或患儿是因酒精挥发刺激眼睛而引起的躲避行为,还需进一步随访。此外,本病还可以伴发其他少见的临床症状:如唇腭裂、孤立肾、骨骼畸形或牙齿发育不良、较特异的双手连带动作、感觉性神经耳聋、痉挛性截瘫、尿道下裂及肥胖等,此例暂未发现^[7]。在已报道的病例中,合并除生殖系统、嗅觉表型以外其他畸形的病例数约占15%,其中FGFR1突变发生唇腭裂的概率为30%,但基因突变的不完全外显性可能为该患儿未表现出其他临床症状的一大原因;且患儿年龄较小,生长发育不完全,应定期随访有无其他症状的发生。

2.2 KS的治疗 对于KS至今暂无根治方法,目前较为成熟的治疗方案主要是激素替代、性类固醇、

脉冲性GnRH泵治疗,从而最大程度上改善患者的第二性征、促进性器官发育,甚至获得生殖能力。根据患者的年龄、是否处于青春期、以及是否有强烈的生育意愿,来制定个体化治疗方案。男性患者治疗的主要方法是采用GnRH、HCG肌肉注射,或与HMG联合治疗,从而诱发精子产生,口服或外用十一酸睾酮可促进第二性征发育。女性患者主要采用注射HMG促进卵泡发育,获得妊娠,口服/透皮雌二醇和环孕酮可促进青春期发育。脉冲性GnRH治疗优点为疗程较短,治疗过程中容易监测及控制;此外,GnRH泵治疗即使在GnRH耐药的患者中也很有效,更重要的是,GnRH在青春期诱导中效果佳,10%~15%的男性和女性KS患者可以通过使用它进行逆转。由于KS的病变在下丘脑,因此在下丘脑水平上治疗是最好的^[8]。对于部分患者的嗅觉缺失或减退,临床上尚未发现有效的治疗方法。随着对KS更深入的研究,除经典的临床特征外,基因检测、基因治疗将是未来的研究重心。

综上所述,KS多根据典型临床特征、实验室及影像学检查来诊断,但由于该病发病率低,且儿童内分泌专科普及不足,该病鲜为人群知晓,到青春期末有明显性发育异常时才引起关注,故多数延迟诊断从而错过最佳治疗时机。因此,早期诊断对治疗该病起至关重要的作用。对于部分因为第二性征发育不良来就诊的儿童,应积极完善相关激发试验、影像学检查,以求早期明确或排除诊断。KS临床病例少见而又多样化,通过此病例,希望能够加强儿科医生对此病的认识,结合基因检测,做到早诊、早治。

参考文献:

- [1] 陈娇,袁珂,何敏菲,等.5例Kallmann综合征患者的临床及遗传学分析[J].中国当代儿科杂志,2018,20(11):925
- [2] ZHAO Y,YANG F,QIU L,et al.A novel heterozygous intron mutation in SEMA7A causing kallmann syndrome in a female[J].Gynecol Endocrinol,2020,36(3):218
- [3] WHITLOCK K. Origin and development of GnRH neurons[J].Trends Endocrinol Metab,2005,16(4):145
- [4] BOEHM U,BOULOUX P M,DATTANI M T,et al.Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotrophic hypogonadism—pathogenesis,diagnosis and treatment[J].Nat Rev Endocrinol,2015,11(9):547
- [5] 唐瑞怡,马森,陈蓉.女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊疗新进展[J].现代妇产科进展,2018,27(12):942
- [6] 岳志领,杨素君,相世峰,等.Kallmann综合征的临床特点及MRI表现[J].医学影像学杂志,2020,30(5):859
- [7] 杨毅,孙振高,王晓明,等.Kallmann综合征致病基因研究进展[J].中国性科学,2018,27(1):54
- [8] FU C P,LEE I T.Kallmann syndrome with micropenis[J].Am J Med Sci,2018,356(2):e23

(2021-04-12 收稿)