

文章编号 1006-8147(2023)06-0666-03

病例报告

Frohlich 综合征伴 2 型糖尿病 1 例

任惠珠, 马泽军, 王珊珊, 单春艳

(天津医科大学朱宪彝纪念医院肾病内科, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134)

关键词 2 型糖尿病; Frohlich 综合征; 肥胖

中图分类号 R584

文献标志码 B

Frohlich 综合征又称肥胖性生殖无能综合征, 是由下丘脑、垂体及其周围病变引起的神经内分泌功能紊乱, 可导致促性腺激素分泌减少和继发性性腺发育不全与脑性肥胖^[1], 系 Frohlich 于 1901 年首先报告。大多数由下丘脑、垂体或其邻近部位肿瘤、脑炎或脑外伤等病因引起, 部分病例原因不明。本综合征的病情发展较缓慢, 多见于儿童或青少年, 男性多于女性。本院诊断 Frohlich 综合征伴 2 型糖尿病 1 例, 现报告如下。

1 病例介绍

男性患者, 26 岁, 未婚, 主因“肥胖、性发育不全 24 年, 口干、多饮、多尿 1 年”入院。患者于 1996 年足月顺产, 出生后出现嗜睡, 反应差, 不能自行吮乳, 予牛奶喂养长大。1 岁时患病毒性脑炎。2 岁时家属发现患者“隐睾”, 4 岁时于天津市儿童医院行“隐睾手术”治疗时发现右侧睾丸发育欠佳。2 岁以后患者开始出现明显肥胖, 易饥饿, 进食量明显增加, 但生长发育较同龄儿童延迟(身高明显矮于同龄儿童), 生殖器不发育, 智力发育也延迟(5 岁学会说话和走路), 曾读至小学 5 年级, 数字计算能力较差, 生活尚可自理, 未予特殊治疗。1 年前患者无明显诱因出现口干、多饮、多尿, 体重半年内减轻 20 kg, 无心悸、怕热、多汗, 无烦躁、易怒、焦虑, 于天津医科大学朱宪彝纪念医院门诊化验空腹血糖(FPG)14 mmol/L, 诊断为“糖尿病”, 予瑞格列奈联合甘精胰岛素降糖, FPG 波动于 6~7 mmol/L, 未监测餐后血糖。入院前 2 个月, 家属发现患者巩膜充血, 于天津市眼科医院诊断为“左眼继发性青光眼, 右眼底出血”, 予卡替洛尔滴眼液及生三七散治疗后好转。近 2 个

月患者血糖控制欠佳, FPG 8~10 mmol/L, 餐后 2 h 血糖(P₂PG) 10~19 mmol/L, 为进一步诊治入院。患者自发病以来, 无头晕、头痛、视野缺损。患者系第 2 胎, 足月顺产, 其兄长生长发育正常, 已婚, 有生育能力。父母非近亲结婚。家族中无类似患者。体检: 体温 36.0℃, 脉搏 80 次/min, 呼吸 17 次/min, 血压 120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 腰围 91 cm, 身高 154 cm, 体重 66 kg, 体重指数(BMI)27.8 kg/m², 表情淡漠, 反应迟钝, 可与人简单交流, 音调尖细。身躯呈不均匀性肥胖, 以颈部、躯干、外阴部及肢体的近端部最为显著, 四肢远端相对细小。皮肤细腻, 无胡须及喉结。巩膜充血, 双侧瞳孔等大正圆, 对光反射存在, 视野无缺损。嗅觉、听觉正常。双乳房较丰满如女性。心肺无异常, 肝脾未触及。手指、足趾短小, 轻度膝外翻, 肌肉张力正常。腋毛、阴毛稀少, 阴囊小如幼童, 未扪及睾丸, 阴茎短小 2 cm×1 cm。神经反射检查无异常。辅助检查: 染色体 G 带核型分析: 46, XY。蝶鞍点片: 垂体略小。头颅和垂体 MRI 平扫和增强扫描未见异常。脑电图: 背景活动由低幅 β 波及 4~5 c/s 的 θ 波组成, 调幅欠佳, 记录中散见稍多高幅 2~3 c/s 的 δ 波, 慢活动呈短程同步趋势, 中央一顶区见有尖波出现。骨龄与实际年龄大致相符。眼科检查: 左眼继发性青光眼, 右眼底出血。垂体激素: 黄体生成素(LH)1.17 IU/L(正常值: 1.5~34.6 IU/L), 卵泡刺激素(FSH)0.59 IU/L(正常值: 1.4~18.0 IU/L), 催乳素(PRL)10.12 ng/mL(正常值: 2.1~17.7 ng/mL), 促肾上腺皮质激素(ACTH)42.6 pg/mL(正常值: 7.2~63.4 pg/mL), 生长激素(GH)0.31 ng/mL(正常值: 0.06~5.00 ng/mL)。性激素: 睾酮(T)93 ng/mL(正常值: 241~827 ng/mL); 孕酮(P)1.21 ng/mL(正常值: 0.28~1.22 ng/mL); 雌二醇(E₂)20.5 pg/mL(正常值: 0~52.0 pg/mL); 促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验: FSH、LH 延迟反应。人绒毛膜促性腺激素(HCG)<1 IU/L(正常值:

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-032A); 中华国际医学交流基金会(Z-2017-26-1902-3); 天津市卫生局基金(2011KZ89)

作者简介 任惠珠(1978-), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 糖尿病肾病; 通信作者: 单春艳, E-mail: chunyanshan@hotmail.com。

0~10 IU/L)。甲状腺功能:促甲状腺激素(TSH) 1.28 mIU/L(正常值:0.56~5.91 mIU/L), T_3 :1.85 nmol/L(正常值:1.01~2.48 nmol/L), T_4 :102.04 nmol/L(正常值:69.97~152.52 nmol/L);空腹血浆皮质醇:15.72 μ g/dL(正常值:4.26~24.85 μ g/dL),24 h 尿游离皮质醇:8.0 μ g/24 h(正常值:3.5~45.0 μ g/24 h);肝肾功能、血脂、电解质等均未见异常。HbA1c 10.2%,GAD 抗体(-)。不同时间点葡萄糖、胰岛素及 C 肽水平见表 1。

表 1 不同时间点葡萄糖、胰岛素及 C 肽水平

时间(min)	GLU (mmol/L)	INS (IU/L)	C-P (ng/mL)
0	10.8	10.5	1.3
30	13.8	20.6	1.7
60	17.1	26.4	2.1
120	19.7	35.1	2.4
180	17.7	29.4	1.6

注:GLU:葡萄糖;INS:胰岛素;C-P:C 肽

2 讨论

本病例有以下特点:(1)青年男性,26 岁。(2)足月顺产,1 岁时患病毒性脑炎,2 岁以后开始出现明显肥胖,智力低下,性发育不全。(3)查体:身躯呈不均匀性肥胖,第二性征缺如,神经反射检查无异征。(4)辅助检查:促性腺激素及睾酮水平低下,GnRH 兴奋试验显示 FSH、LH 有延迟反应。染色体核型分析:46,XY,脑电图异常。根据患者上述特点,支持 Frohlich 综合征的诊断。

Frohlich 综合征的突出表现为肥胖、性器官发育不良,约 70% 的患者在 20 岁以下发病。肥胖通常为中等程度,呈不均匀性肥胖,以颈部、躯干及肢体的近端部最为显著,特别是乳房区、骨盆周围及耻骨联合区。由于脂肪的异常分布,骨盆显得宽大,四肢相对较细,指、趾细尖,呈女性体型。该病的性功能低下属于下丘脑源性,因为多种原因使下丘脑黄体生成素释放激素(LHRH)分泌减少,导致 LH 和 FSH 分泌减少,继发性腺功能减退,可使生殖器萎缩,性发育障碍。男性阴茎、阴囊及睾丸小,常有隐睾,至青春期末无生殖器发育,胡须、阴毛、腋毛稀疏或缺乏,身材较矮小,音调尖细,皮肤细腻。女性乳房巨大、乳腺萎缩,内、外生殖器均发育不良,呈幼稚型,无月经来潮及第二性征出现或推迟出现。部分患者可出现食欲增加,嗜睡,智力障碍,偶可出现尿崩症。如为肿瘤引起者可有头痛、呕吐、视野缺损等原发病症状。

Frohlich 综合征的诊断主要根据颅部原发病变(下丘脑、垂体或其邻近部位肿瘤、脑炎或脑外伤等

病因引起)、肥胖、性发育障碍及尿促性腺激素及性激素含量减少。患者无皮肤紫纹、毛发增多、多血质面容,血、尿皮质醇水平正常,可除外 Cushing 综合征;患者无畏寒、乏力、少汗、手足肿胀、便秘,甲状腺功能正常,可除外原发性甲状腺功能减退症;患者 FSH、LH 低于正常,不符合性腺功能减退所致肥胖。患者无明显原发病变,则需与 Klinefelter 综合征、Prader-Willi 综合征及 Laurence-Moon-Biedl 综合征等鉴别。Klinefelter 综合征是原发性性腺功能不全中最常见的类型,是一种染色体畸变的遗传性疾病,表现为睾丸发育不全,也可出现肥胖,尿中睾酮含量降低,但促性腺激素浓度升高,染色体类型大多为 47,XXY^[2-3]。Prader-Willi 综合征系第 15 号染色体长臂缺失,除智力低下、性腺功能减退及肥胖外,尚表现为肌张力减退,长颅、窄脸、杏仁眼、小嘴、嘴角向下等特征性面容及四肢或脊柱畸形^[4-6]。Laurence-Moon-Biedl-Bardet 综合征除肥胖、性腺发育不良、智力低下外,尚有色素性视网膜炎及多指畸形^[7]。本例患者具有肥胖、性器官发育不良、智力低下等典型临床表现,染色体分型正常,促性腺激素及睾酮水平低下支持 Frohlich 综合征的诊断。该患者 1 年前无明显诱因出现口干、多饮、多尿、体重下降,化验血糖升高,病程中无酮症出现,GAD 抗体阴性,结合胰岛素及 C 肽水平符合 2 型糖尿病诊断特点。其糖尿病发病机制考虑与该综合征引起患者多食、肥胖、长期胰岛素抵抗从而出现糖代谢异常有关。此外,有研究表明睾酮能增强胰岛素敏感性,严重的睾酮缺乏在胰岛素抵抗的发病机制中发挥重要作用^[8]。查阅国内外文献目前尚未有该综合征合并 2 型糖尿病的报告,两者之间是否存在相关性,尚需进一步研究证实。

本例患者给予胰岛素强化降血糖,血糖控制平稳后,改用早餐前和晚餐前注射诺和灵 30R 联合二甲双胍降血糖,给予雄激素甲睾酮替代治疗,病情好转出院,定期随访。

Frohlich 综合征的治疗包括病因治疗、性激素替代治疗和减肥治疗。下丘脑性肥胖的治疗应针对下丘脑的病因进行。根据下丘脑的肥胖靶点,针对特异性单胺受体亚型进行干预,达到降低体重的目的。肿瘤引起者应根据其性质以及是否引起压迫症状采取手术切除或放射治疗;其他疾病引起者应给予相应治疗。可使用 GnRH、HCG 或性激素替代治疗;减重可改善生殖功能并增强药物疗效,还能减轻胰岛素抵抗和心血管疾病的风险,主要包括减少摄入、增加消耗两个方面,具体措施包括饮食控制、

体力活动或运动、教育与行为治疗和儿茶酚胺刺激剂、血清素能协同剂、脂肪吸收抑制剂等药物治疗4个方面。本病早期发现、及时诊治可以恢复一定的性功能和生育功能。及时发现、及时确诊、及时治疗原发性疾病是治疗本病的关键。

参考文献:

- [1] 刘石平, 肥胖-生殖无能综合症[M]//廖二元, 莫朝晖, 主编. 内分泌学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 431-433.
- [2] LIANG B, CHEUNG AS, NOLAN B J. Clinical features and prevalence of Klinefelter syndrome in transgender individuals: a systematic review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 97(1): 3-12.
- [3] MAMELI C, FIORE G, SANGIORGIO A, et al. Metabolic and nutritional aspects in paediatric patients with Klinefelter syndrome: a narrative review[J]. Nutrients, 2022, 14(10): 2107.
- [4] GUNAY -AYGUN M, SCHWARTZ S, HEEGER S, et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria[J]. Pediatrics, 2001, 108(5): E92.
- [5] VAN ABSWOUDE D H, PELLIKAAN K, ROSENBERG A G W, et al. Bone health in adults with Prader-Willi syndrome: clinical recommendations based on a multicenter cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(1): 59-84.
- [6] BUTLER M G, MILLER J L, FORSTER J L. Prader-Willi syndrome - clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update[J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(4): 207-244.
- [7] RISSARDO J P, CAPRARA ALF. Laurence -moon -biedl -bardet syndrome: an overview[J]. Taiwan J Ophthalmol, 2021, 11(1): 108-109.
- [8] KURNIAWAN L B, ADNAN E, WINDARWA T I, et al. Insulin resistance and testosterone level in Indonesian young adult males[J]. Rom J Intern Med, 2020, 58(2): 93-98.

(2023-06-02 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对参考文献格式的有关要求

本刊执行 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。以近 5 年公开发表过的文献为主, 按参考文献在正文中被引用的顺序, 对其编码, 按序号列于正文之后。文中引用处以方括号于右上角(阿拉伯数字)注明。研究型论文的参考文献一般不少于 15 条。综述 30-40 条。中外作者的姓名一律“姓前名后”。西方作者的名字部分缩写, 不加缩写点。作者不超过 3 人的姓名都写, 超过 3 人的, 余者写“等”或“et al”。外文刊名缩写按 Index Medicus 格式。在文题之后加文献标识。

格式要求:

- [1] 期刊: 作者(1-3 名均列出, 4 名或以上者加“等”或“et al”)。文题[J]。刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页码-止页码。
- [2] 书籍: 著者. 书名[M]. 版次. 出版地: 出版者, 出版年: 起页码-止页码。
- [3] 原作者. 译著[M]. 译者, 译. 出版地: 出版者, 出版年。
- [4] 责任者. 文集名[C]. 出版地: 出版者, 出版年。
- [5] 作者. 文题[C]//编者. 文集名. 出版地: 出版者, 出版年: 起页码-止页码。
- [6] 申请者. 专利名: 国名, 专利号[P]. 发布日期。

期刊文献的著录格式示例:

[1] GURIAN M B, MITIDIERI A M, ROSA ESILVA J C, et al. Measures used to assess chronic prlvic pain in randomized controlled clinical trials: a systematic review[J]. J Eval Clin Pract, 2015, 21(4): 749-756.

[2] 吴楚珊, 张聪, 蒋海艳, 等. 甘油三酯与高密度脂蛋白-胆固醇比值在预测儿童代谢综合征中的意义[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(1): 11-16.

书籍著录格式示例:

[1] LARAGH J H, BRENNER B M, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management[M]. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465-478.

会议录、论文集、论文汇编著录格式示例:

[1] 牛志明, 斯温兰德, 雷光春. 综合湿地管理国际研讨会论文集[C]. 北京: 海洋出版社, 2012.

本刊编辑部