

# HỘI CHỨNG KALLMANN

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Phòng khám Phương Nghi

## GIỚI THIỆU

Hội chứng Kallmann là một tình trạng suy sinh dục do suy trung ương (suy buồng trứng hoặc suy tinh hoàn do suy hạ đồi – tuyến yên), đặc trưng bởi dậy thì muộn hoặc không dậy thì đi kèm giảm hoặc mất khứu giác.

Đây là một hội chứng bẩm sinh có liên quan đến đột biến gen. Hậu quả của suy trung ương trong hội chứng Kallmann là thiếu sản xuất các hormone cần thiết cho sự phát triển giới tính. Hạ đồi không sản xuất GnRH (gonadotropin-releasing hormone), nên tuyến yên không sản xuất FSH (follicle stimulating hormone) và LH (luteinizing hormone), dẫn đến hậu quả là giảm nồng độ hormone estrogen ở nữ và testosterone ở nam, thiếu sự trưởng thành về mặt giới tính và thiếu các đặc tính sinh dục thứ phát.

Trong hội chứng Kallmann, khứu giác bị giảm hoặc mất hoàn toàn. Đặc điểm đặc trưng này giúp phân biệt hội chứng Kallmann với hầu hết các nguyên nhân khác của suy sinh dục do nguồn gốc trung ương.

## TẦN SUẤT

Hội chứng Kallmann được mô tả đầu tiên vào năm 1944, là một bệnh lý di truyền hiếm gặp, ước tính xảy ra ở 1 trong 48.000 trường hợp. Hội chứng này xảy ra ở nam nhiều hơn nữ, với tần suất mắc khoảng 1 trên 30.000 nam và 1 trên 125.000 nữ<sup>[1,2]</sup>.

## NGUYÊN NHÂN

Có hơn 30 gen bị đột biến đã được xác định có liên quan đến hội chứng Kallmann<sup>[3]</sup>. Các đột biến gen phổ biến là ANOS1, FGFR1, CHD7,

FGF8, PROK2, hoặc PROKR2. Người mắc bệnh có thể có các đột biến xảy ra ở nhiều gen. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu cũng đã xác định các đột biến ở những gen khác có thể góp phần tạo ra các đặc điểm của hội chứng Kallmann, nhưng không phải là đột biến gen chính gây ra bệnh. Khoảng 35 đến 45% trường hợp không giải thích được với những bất thường gen được xác định tại hiện tại<sup>[4]</sup>.

Các gen liên quan đến hội chứng Kallmann đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của một số vùng ở não bộ trước khi sinh. Mặc dù một số chức năng chuyên biệt của chúng vẫn chưa được hiểu rõ, các gen này dường như có liên quan đến sự hình thành và di cư của một nhóm các tế bào thần kinh biệt hóa cho chức năng khứu giác (nơ-rôn khứu giác). Các tế bào thần kinh này bắt nguồn từ niêm mạc khứu giác ở mũi, sau đó di cư đến một cấu trúc ở vùng não trước gọi là hành khứu, nơi cảm nhận mùi. Các nghiên cứu cho thấy các gen liên quan đến hội chứng Kallmann cũng có thể liên quan đến sự biệt hóa hoặc di cư của các nơ-rôn sản xuất hormone GnRH. Giống như các nơ-rôn khứu giác, nơ-rôn sản xuất GnRH di cư từ vùng mũi đến vùng não trước. GnRH kiểm soát sự sản xuất của nhiều hormone định hướng sự phát triển sinh dục trước sinh và trong giai đoạn dậy thì. Các hormone này quan trọng đối với sự hoạt động bình thường của buồng trứng ở nữ và tinh hoàn ở nam.

Các nghiên cứu cho thấy đột biến các gen liên quan đến hội chứng Kallmann làm rối loạn sự di cư của các tế bào thần kinh khứu giác và các tế bào thần kinh sản xuất GnRH ở vùng não

đang phát triển. Nếu các tế bào thần kinh khứu giác không di chuyển đến vùng hành khứu, khả năng khứu giác sẽ bị giảm hoặc mất hoàn toàn. Các nơ-ron sản xuất GnRH nếu không được định vị đúng chỗ sẽ ngăn cản sự sản xuất của các hormone giới tính khác, từ đó ảnh hưởng đến sự phát triển sinh dục bình thường và gây ra các đặc điểm của tình trạng suy sinh dục do suy trung ương. Vẫn chưa xác định được cơ chế mà các đột biến gen này dẫn đến các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Kallmann. Vì các triệu chứng của bệnh lý này thay đổi giữa những người khác nhau, các yếu tố từ môi trường và gen có thể góp phần ảnh hưởng đến việc hình thành các triệu chứng khác nhau trên các cá thể khác nhau mắc bệnh lý này.

Trong các trường hợp không có đột biến một trong các gen đã được xác định, nguyên nhân của hội chứng này không xác định được. Các nhà nghiên cứu đang tìm kiếm các biến đổi gen khác có thể gây ra hội chứng này.

## DI TRUYỀN

Đột biến gen gây hội chứng Kallmann có thể là đột biến di truyền gen lặn liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X, hoặc là đột biến gen trội hoặc lặn liên kết với nhiễm sắc thể thường. Ngoài ra, đột biến gen cũng có thể là đột biến mới xuất hiện ở cá thể đó, chứ không phải do di truyền từ cha mẹ.

Nếu do đột biến gen ANOS1 gây ra, hội chứng Kallmann sẽ có tính chất di truyền lặn liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X. Vì nam giới chỉ có 1 nhiễm sắc thể giới tính X, nên chỉ cần một bản sao của gen này bị lỗi đã đủ để gây ra bệnh lý này ở nam. Trong khi đó, nữ giới có 2 nhiễm sắc thể X, đột biến phải xảy ra ở cả hai gen X thì mới gây ra bệnh. Không có nữ giới nào có hai đột biến gen ANOS1 được báo cáo trong y văn. Đặc điểm di truyền của bệnh lý liên kết nhiễm sắc thể X là người cha sẽ không thể truyền các đặc điểm di truyền liên kết với X cho con trai của họ.

Trong hầu hết trường hợp, những người bị

hội chứng Kallmann do đột biến gen ANOS1 là do thừa hưởng di truyền đột biến từ người mẹ, người chỉ mang một đột biến gen và hầu hết là không có triệu chứng lâm sàng của bệnh lý này. Trong những trường hợp khác không phải do di truyền, bệnh nhân bị hội chứng Kallmann là do đột biến mới của gen ANOS1.

Nếu liên quan đến đột biến gen của các gen khác, hội chứng Kallmann thường sẽ có dạng di truyền trội nằm trên nhiễm sắc thể thường, nghĩa là một bản sao đột biến cũng đủ để gây ra bệnh. Vì vậy, người mắc bệnh có thể do di truyền thừa hưởng đột biến từ cha hoặc mẹ hoặc có thể do đột biến mới xuất hiện ở người không có tiền sử gia đình mang gen đột biến. Ở một số gia đình, hội chứng Kallmann có dạng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Trong trường hợp này, cha và mẹ của người bệnh mang một bản sao gen lặn, không có triệu chứng lâm sàng, nhưng tạo ra người con mang hai bản sao gen lặn và có triệu chứng lâm sàng.

## CHẨN ĐOÁN

Hội chứng Kallmann thường được chẩn đoán ở tuổi dậy thì, khi trẻ không có các dấu hiệu dậy thì hoặc dậy thì muộn và không phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát.

Nam giới bị suy sinh dục do suy trung ương thường có dương vật nhỏ bất thường và tinh hoàn không xuống bìu (tinh hoàn ẩn). Khi dậy thì, những bệnh nhân mắc phải tình trạng này không có các đặc tính sinh dục thứ phát, nam giới không có sự phát triển của lông mặt hoặc giọng không trầm, nữ giới bị vô kinh, ngực và lông mu kém phát triển, cả hai giới không có sự phát triển đầy đủ toàn diện về giới tính. Nếu không điều trị, cả nam và nữ đều không thể có con tự nhiên.

Giảm hoặc mất khứu giác là triệu chứng đặc trưng của hội chứng Kallmann. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân bị hội chứng Kallmann không biết rằng họ không có khả năng phát hiện được mùi cho đến khi thực hiện xét nghiệm đánh giá khứu giác.

Bên cạnh các triệu chứng liên quan đến phát triển sinh dục và hệ thống sinh sản, hội chứng Kallmann còn có phổ dấu hiệu và triệu chứng khá rộng liên quan đến các cơ quan khác. Những dấu hiệu và triệu chứng này bao gồm bất thường tim bẩm sinh, bất sản một thận, bất thường xương ngón tay ngón chân, sút môi kèm hoặc không kèm chẻ vòm, bất thường cử động mắt và bất thường phát triển răng. Các triệu chứng thần kinh cũng có thể gặp như mù màu, tổn thương cửa sổ thị giác, giảm thính lực, động kinh và liệt. Trầm cảm, lo âu và các triệu chứng liên quan tâm thần kinh cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân bị hội chứng Kallmann. Nữ thường có các triệu chứng này nhẹ hơn nam. Một số bệnh nhân có cử động “bàn tay soi gương”, nghĩa là bàn tay này bắt chước y chang cử động của bàn tay kia. Cử động “bàn tay soi gương” có thể khiến cho bệnh nhân gặp khó khăn trong những hoạt động hàng ngày cần hai tay làm các cử động khác nhau, chẳng hạn như chơi nhạc cụ<sup>[5]</sup>.

Xét nghiệm nội tiết cho thấy một tình trạng suy trung ương và suy hormone sinh dục, với nồng độ FSH, LH, testosterone/estrogen đều giảm thấp. Xét nghiệm đột biến gen có thể được thực hiện để chẩn đoán chính xác gen đột biến và kiểu di truyền của đột biến đó.

## ĐIỀU TRỊ

Liệu pháp hormone thay thế (testosterone ở nam và estrogen-progestin ở nữ) là một giải pháp hiệu quả cho những bệnh nhân mắc hội chứng Kallmann để duy trì sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát. Bên cạnh bổ sung testosterone, nam giới có thể được phẫu thuật để điều trị tình trạng tinh hoàn ẩn. Tuy nhiên, những bệnh nhân này có nguy cơ bị loãng xương về sau cao hơn, do đó cần chú ý bổ sung vitamin D và bisphosphonates cho những bệnh nhân bị hội chứng Kallmann<sup>[6]</sup>. Biến chứng tim mạch và các vấn đề về tâm lý thần kinh cũng cần được chú ý ở bệnh nhân bị hội chứng này.

Xung GnRH ngoại sinh: nam giới có thể đáp ứng với điều trị bằng xung GnRH bổ sung từ

ngoài vào và đạt nồng độ testosterone toàn phần về mức bình thường (>270 ng/dL), phát triển tinh hoàn và có tinh trùng trong tinh dịch<sup>[7]</sup>. Nữ giới có thể có rụng trứng, tăng estrogen và progesterone máu với liều sinh lý của xung GnRH ngoại sinh<sup>[8]</sup>.


Nữ bị hội chứng Kallmann có thể thành công sau điều trị vô sinh với phương pháp bổ sung gonadotropin ngoại sinh (FSH lẫn LH) để kích thích sự phát triển của nang noãn kết hợp quan hệ tự nhiên, thụ tinh nhân tạo hoặc thụ tinh trong ống nghiệm<sup>[9-11]</sup>. Vì hội chứng này có liên quan đến đột biến gen, những bệnh nhân có nguyện vọng có con cần được tư vấn rất rõ về nguy cơ di truyền đột biến gen cho thế hệ sau. Ở cả hai giới, thụ tinh trong ống nghiệm có thể được thực hiện kết hợp với kỹ thuật sinh thiết phôi chẩn đoán di truyền tiền làm tổ để ngăn chặn gen đột biến di truyền sang đời con<sup>[12]</sup>.

## KẾT LUẬN

Hội chứng Kallmann là một bệnh lý di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng suy sinh dục do suy trung ương, thiếu GnRH ở vùng hạ đồi, từ đó dẫn đến hàng loạt rối loạn nội tiết sinh sản, thiếu sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát và dẫn tới vô sinh. Giảm hoặc mất khứu giác là dấu hiệu đặc trưng giúp phân biệt hội chứng Kallmann với các nguyên nhân khác của suy trung ương. Điều trị bệnh nhân bị hội chứng Kallmann liên quan đến việc bổ sung nội tiết lâu dài và phòng ngừa các biến chứng trong tương lai. Điều trị vô sinh ở bệnh nhân bị hội chứng Kallmann cần đề cập đến khả năng di truyền gen đột biến cho đời sau và tư vấn cho bệnh nhân về kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ để loại trừ hoàn toàn gen đột biến.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Jun 17;6:41.
2. Cioppi F, Riera-Escamilla A, Manilall A, Guarducci E, Todisco T, Corona G, Colombo F, Bonomi M, Flanagan CA, Krausz C. Genetics of ncHH: from a peculiar inheritance of a novel GNRHR mutation to a comprehensive review of the literature. *Andrology.* 2019 Jan;7(1):88-101.

 Mời xem tiếp  
ở trang 76