

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 3016.— № 2.— С. 50—53.

Синдром Калмана



**О.О. Фіщук¹, І.О. Тромпінська²,
Н.І. Гуріна²**

¹ Вінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова

² Вінницький обласний клінічний
високоспеціалізований ендокринологічний центр

Описано клінічний випадок синдрому Калмана у хлопчика 17 років, який звернувся до дитячого ендокринолога зі скаргами на затримку статевого розвитку та відсутність нюху. Додаткові обстеження допомогли встановити діагноз — синдром Калмана.

Лікування хворих із синдромом Калмана має бути спрямоване на зменшення ознак і ступеня тяжкості гіпогонадотропного гіпогонадізму, його слід розпочинати до початку пубертату.

Ключові слова: синдром Калмана, затримка статевого розвитку, аносмія, гіпогонадотропний гіпогонадізм.

Синдром Калмана (Kallmann syndrome) — спадкова патологія, що характеризується гіпогонадотропним гіпогонадізмом та аносмією (або гіпоосмією) [1, 4]. Синдром Калмана — найчастіша причина гіпогонадотропного гіпогонадізму у хлопчиків. Захворювання має три варіанти успадкування: автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний і Х-зчеплений. Синдром трапляється переважно в чоловіків, проте в літературі описані випадки гіпогонадізму та аносмії в жінок [2, 3].

Перші дані про асоційовану відсутність у мозку структур нюху і маленьких гонад були представлені в 1856 р. Уперше характеристики синдрому описав американський генетик Калман у 1944 р. Він показав, що аносмія та гіпогонадізм успадковуються в поколіннях сімей, які мають ці вияви [5, 6].

Гіпогонадізм при синдромі Калмана зумовлений дефіцитом секреції гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), тобто третинною гіпоталамічною формою гіпогонадізму. Аносмія розвивається внаслідок природженої гіпоплазії або аплазії нюхових цибулин і ольфакторного тракту мозку [6, 8].

Нейрони, що секретують ГнРГ, оскільки ольфакторні нейрони в період ембріогенезу формуються в зоні ольфакторної пластини, потім одно-

часно мігрують, перетинаючи етмоїдальну пластинку в різні відділи мозку [8, 12].

Контакт ольфакторних нейронів з передніми відділами мозку необхідний для нормального розвитку нюхових цибулин. Нейрони, що секретують ГнРГ, мігрують, досягаючи преоптичних ядер гіпоталамуса. Порушення міграції клітин у період ембріогенезу має велике значення в патогенезі захворювання. При Х-зчепленому варіанті синдрому Калмана причиною порушення міграційних процесів стає мутація або делеція KAL, що кодує синтез глікопротеїну аносміну-1 — провідного фактора міграції. За автосомно-домінантного типу успадкування захворювання спостерігаються інактивуючі мутації в гені рецептора ростового фактора фібробластів-1 (FGFR1), який бере участь як у процесах міграції, так і в диференціюванні органів і тканини. Саме тому при дефекті FGFR1 з великою частотою трапляються аномалії формування лицьового скелета й мозку [7, 10, 11].

Сьогодні вважають, що синдром трапляється із частотою від 1:10 000 до 1:86 000 населення [9].

Мутації в генах ANOS1, FGFR1, PROKR2, PROK2 зумовлюють синдром Калмана. Мутації в гені ANOS1 відповідають за синдром Калмана 1, у FGFR1 — за синдром Калмана 2, мутації в генах

Стаття надійшла до редакції 2 серпня 2016 р.

Фіщук Оксана Олексіївна, к. мед. н., доц. кафедри ендокринології
21010, м. Вінниця, вул. Мічуріна, 32
E-mail: ofishchuk@yandex.ru

PROKR2 і PROK2 викликають синдром Каллмана 3 і 4 типу відповідно [6]. Ці гени відіграють важливу роль у формуванні нервових клітин, які об'єднуються в нюхові цибулини, що мають вирішальне значення у процесі сприйняття запахів та впливають на міграцію нейронів, які виробляють ГнРГ.

ГнРГ контролює гормони, які визначають статеву поведінку до народження дитини та в період статевого дозрівання, впливають на функцію гонад (яєчники в жінок і яєчка в чоловіків). Знижена секреція ГнРГ перешкоджає нормальному статевому розвитку й визначає характерні риси гіпогонадотропного гіпогонадизму. Залишається нез'ясованим, які гени та мутації призводять до інших ознак і симптомів синдрому Каллмана. Разом мутації в генах ANOS1, FGFR1, PROKR2, PROK2 складають 25–30 % усіх випадків синдрому Каллмана, у випадках, коли мутація не ідентифікована, причина захворювання невідома [9].

При синдромі Каллмана можуть траплятися й інші аномалії розвитку. Вони зумовлені в першу чергу дефектами формування центральної нервової системи: спастичні параплегії, туговухість, горизонтальний ністагм, порушення кольорового зору, незрощення піднебіння та верхньої губи, затримка розумового розвитку. Можлива наявність симптомів, пов'язаних із вадами розвитку сечостатевої системи: агенезія нирок, підковоподібна нирка, у хлопчиків — крипторхізм та мікропеніс [9].

Клінічні вияви синдрому досить варіативні. Навіть хворі діти з однієї сім'ї можуть мати різні ознаки: від легкої гіпоосмії, яку можна виявити лише спеціальними методами, і нормального статевого розвитку до вираженої аносмії та важкого гіпогонадизму, що супроводжується іншими вадами розвитку. Хворі із синдромом Каллмана високорослі й мають євнухійні пропорції тіла [9].

Клінічний випадок

Хворий П., 17 років, госпіталізований до Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру зі скаргами на затримку статевого розвитку та відсутність нюху.

З анамнезу відомо, що хлопчик народжений від першої вагітності в терміні гестації 40 тижнів (вагітність без ускладнень), фізіологічних пологів, з масою тіла 3800 г і довжиною тіла 50 см, оцінка за шкалою Апгар — 8–9 балів. На грудному вигодовуванні перебував до 11 місяців. Хронічних захворювань не відмічено. Щеплення проведено відповідно до календаря щеплень.

У 2013 році (у віці 14 років) уперше звернувся зі скаргами на відставання в розвитку зовнішніх геніталій, а саме — на зменшені в розмірах яєчка. Під час обстежень було отримано такі результати: кістковий вік — 11 років, знижений вміст лютеїнувального гормону (ЛГ) — 2,4 МО/л (норма

0,26–4,84 МО/л), знижений вміст фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) — 1,2 МО/л (норма 0,72–4,62 МО/л), знижений вміст загального тестостерону — 1,2 нг/мл (норма 1,7–7,8 нг/мл). Під час проведення стимуляційного тесту з аналогом ГнРГ (трипторилін 0,1 мг) визначено, що показники гонадотропних гормонів залишились на допубертатному рівні: ЛГ — 4,0 МО/л, ФСГ — 2,5 МО/л. Стимуляційний тест із хоріонічним гонадотропіном (ХГ) не показав адекватного викиду тестостерону (показник тестостерону до проби — 1,2 нг/мл, після проби — 1,6 нг/мл). Пацієнт отримав консультацію оториноларинголога, який провів ольфактометрію і діагностував аносмію. Обстежений у генетика (каріотип 46 XY). За результатами досліджень і консультацій спеціалістів встановлено діагноз — синдром Каллмана.

На момент поточного звернення загальний стан дитини задовільний. Зріст — 169 см (–1,0 сигмальних відхилень, маса тіла — 55 кг (індекс маси тіла — 19,6, що дорівнює 40-му перцентилію). Будова тіла євнухійна. Відмічено високу талію, розподіл підшкірно-жирової клітковини за абдомінальним типом, з обох боків збільшення грудних залоз, в яких пальпується жирова тканина. Шкіра чиста, блідо-рожева, нормальної вологості. Кістково-м'язова система без змін. Щитоподібна залоза не збільшена, рухома, безболісна, вузлові утворення не пальпуються. Показники серцево-судинної, дихальної і травної систем — без відхилень від норми. Статевий розвиток відповідає II стадії за Таннером (F1P2A·1G2). Психоневрологічний розвиток без особливостей.

Лабораторні дослідження. Пероральний тест толерантності до глюкози: глюкоза в крові натще — 3,4 ммоль/л, через 1 годину — 3,5 ммоль/л, через 2 години — 4,5 ммоль/л. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 140 г/л, еритроцити — $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $4,8 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 12 мм/год. Загальний аналіз сечі: без особливостей.

Гормональні дослідження. Тиреотропний гормон — 2,1 мМО/мл (норма 0,34–5,6 мМО/мл), титр антитіл до тиреопероксидази — 8 ум. од. (норма 0–9 ум. од.), загальний тестостерон — 0,7 нг/мл (норма 1,7–7,81 нг/мл), ЛГ — 0,02 МО/л (норма 0,26–4,8 МО/л), ФСГ — 0,35 МО/л (норма 0,72–4,6 МО/л). Біохімічний аналіз крові: креатинін — 62,0 ммоль/л (норма 45–105 ммоль/л), загальний холестерин — 2,11 ммоль/л (норма < 5,2 ммоль/л), аланінамінотрансфераза — 18 МО/л (норма 4–36 МО/л), загальний кальцій у крові — 2,44 ммоль/л (норма 2,2–2,7 ммоль/л).

Інструментальні дослідження. Рентген кистей: кістковий вік — 14 років. Денситометрія: остеопоротичний індекс — 0,7 ум. од. (норма 0,9–1,0 ум. од.), що свідчить про значний остеопороз. МРТ головного мозку: без патологічних змін. УЗД нирок: без відхилень від норми. За даними УЗД, у калитці визначаються яєчка, зменшені в розмірах: об'єм

правого — 2,0 см³, лівого — 1,0 см³, ехогенність середня, однорідна, плин крові збережений, додаток правого яєчка — 6 × 8 мм, лівого — 6 × 11 мм, додатки однорідні за структурою, сім'яний каналік не ущільнений, не деформований.

Після проби з аналогом ГнРГ (0,1 мл підшкірно) вміст ЛГ становив 2,8 МО/л, що означає відсутність його адекватної стимульованої секреції гіпофізом і свідчить про вторинний (гіпогонадо-тропний) гіпогонадізм.

Також хворому проведено триденну пробу з ХГ в сумарній дозі 8000 МО. До проби рівень загального тестостерону становив 0,7 нг/мл (норма 1,7–7,8 нг/мл), через 3 дні — 1,7 нг/мл, що свідчить про відсутність адекватної стимульованої секреції тестостерону.

Пацієнт отримав консультацію психолога, який визначив у психоемоційному статусі хлопчика депресивну тенденцію і встановив, що хворий не виявляє інтересу до протилежної статі.

Також пацієнт отримав консультацію генетика, який підтвердив діагноз: синдром Каллмана 1 типу, Х-зчеплений рецесивний тип успадкування; гіпогонадо-тропний гіпогонадізм.

Хворому призначено ХГ в дозі 1500 МО 2 рази на тиждень постійно.

За перших 3 місяці лікування відмічено позитивний ефект (збільшення яєчок: правого — до 3,0 см³, лівого — до 2,0 см³), проте надалі (через 6 місяців) на тлі прийому ХГ об'єм яєчок не збільшувався.

Пацієнтові призначили пролонгований препарат тестостерону по 250 МО 1 раз на місяць. Через 4 місяці лікування відмічено значну позитивну динаміку — зменшення гінекомастії, формування чоловічої статури, посилення пігментації калитки.

На сьогодні, через 10 місяців лікування у вигляді чергування курсів ХГ (по 1500 МО 2 рази на тиждень постійно) і тестостерону (по 250 МО 1 раз на місяць), відмічено позитивну динаміку в статевому розвитку (F2P3A·2G3) та поведінці пацієнта.

Висновки

1. Хлопчиків з ознаками затримки статевого розвитку слід обстежувати щодо можливості гіпогонадо-тропного гіпогонадізму внаслідок синдрому Каллмана.

2. Враховуючи, що за синдрому Каллмана може бути різний ступінь зниження нюху, у разі підтвердження гіпогонадо-тропного гіпогонадізму слід обов'язково проводити ольфактометрію.

3. Лікування хворих із синдромом Каллмана має бути спрямоване на зменшення ознак і ступеня тяжкості гіпогонадо-тропного гіпогонадізму, тому його слід розпочинати до початку пубертату.

4. Для досягнення маскулінізації та усунення психологічного дискомфорту підлітків можна призначати лікування у вигляді чергування курсів гонадотропіну й андрогенів.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — О.О. Фішук, І.О. Тромпінська; збір матеріалу, написання тексту — І.О. Тромпінська, Н.І. Гуріна; редагування тексту — О.О. Фішук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — 2-е изд. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 56 с.
2. Калинченко С.Ю., Козлов Г.И. Клинические варианты синдрома Каллмана у мужчин, особенности диагностики и лечения // Эндокринологический научный центр. — 2006. — 70 с.
3. Лавин Н. Эндокринология / пер. с англ. В.И. Кандрор. — М.: Практика, 1999. — 46 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. проф. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Литтерра, 2007. — 304 с.
5. Черных В.Б., Курило А.Ф. Генетический контроль гормональной регуляции дифференцировки пола и развития половой системы у человека // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 11. — С. 1475–1485.
6. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1072 с.
7. Finkelstein J.S.R. et al. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — 73. — P. 609–620.
8. Kallmann F.J., Schönfeld W.A., Barrera S.E. The genetic aspects of primary eunuchoidism // Am. J. Mental. Deficiency. — 1944. — 48. — P. 203–236.
9. Kallmann syndrome [Електронний ресурс]: Genetics Home Reference. — Режим доступу: <http://www.ghr.nlm.nih.gov/condition/kallmann-syndrome#statistics>.
10. Mozaffarian G.A., Higley M.M., Paulsen C.A. Clinical studies in an adult male patient with «isolated follicle stimulating hormone (FSH) deficiency» // J. Androl. — 1983. — 4 (6). — P. 393–398.
11. Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E. et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. — J. Urol. — 2001. — 166. — P. 2061–2064.
12. Spratt D.I., Finkelstein J.S., Butler J.P. et al. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Jun; 64 (6). — P. 1179–1186.

Синдром Каллмана

О.А. Фищук¹, И.А. Тромпинская², Н.И. Гурина²

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

² Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр

Описан клинический случай синдрома Каллмана у мальчика 17 лет, который обратился к эндокринологу с жалобами на задержку полового развития, отсутствие обоняния. Дополнительные исследования позволили установить диагноз — синдром Каллмана.

Лечение больных с синдромом Каллмана нацелено на уменьшение признаков и степени тяжести гипогонадотропного гипогонадизма, его нужно начинать до начала пубертата.

Ключевые слова: синдром Каллмана, задержка полового развития, anosmia, гипогонадотропный гипогонадизм.

Kallmann syndrome

О.О. Fishchuk¹, I.A. Trompinskiya², N.I. Gurina²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

² Vinnytsya Regional Clinical Endocrinology Highly Specialized Center

We described a clinical case of Kallman syndrome in 17 years old boy, who appealed to children endocrinologist with complaints of delayed sexual development and the lack of smell. Additional investigations helped to diagnose the Kallmann syndrome.

Treatment of patients with the Kallmann syndrome should decrease signs and severity of hypogonadotropic hypogonadism and should be started before onset of puberty.

Key words: Kallmann syndrome, delayed sexual development, anosmia, hypogonadotrophic hypogonadism.