

低促性腺激素性腺功能减退症 (CHH) 和卡尔曼综合征 (KS)

什么是低促性腺激素性腺功能减退症 (CHH) ?

CHH是由于促性腺激素释放激素 (GnRH) 缺乏导致的先天性疾病。如果同时出现嗅觉减退, 则称为嗅觉-性腺综合征 (olfacto-genital syndrome) 或者卡尔曼综合征 (KS)。CHH和KS的诊断和治疗是相同的。

GnRH的功能什么?

GnRH是调控性腺发育、青春期启动和生育的非常重要的激素。

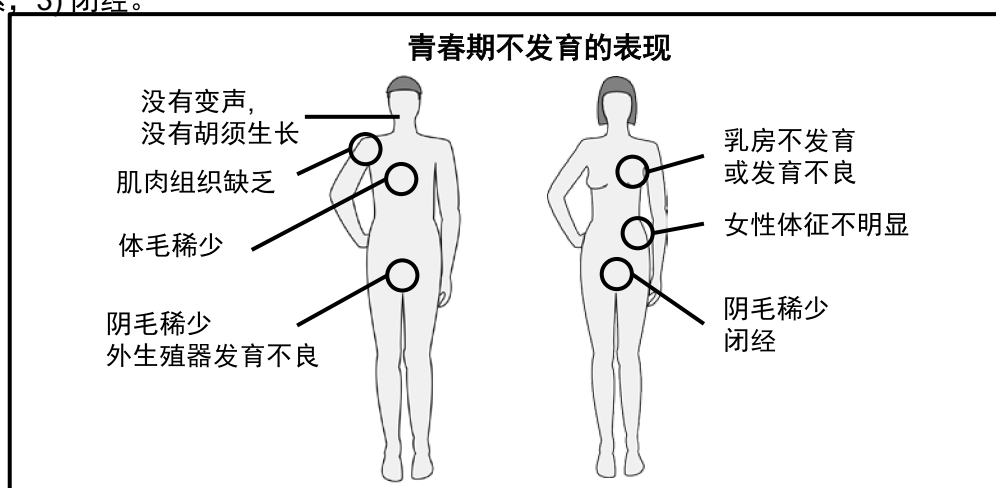
1. GnRH是由下丘脑分泌的。下丘脑是大脑中的一个部分, 掌控着机体的许多功能。
2. 下丘脑分泌的GnRH直接作用于垂体 (大脑中像豌豆大小的组织), 促进垂体分泌黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH)。
3. LH 和 FSH是对青春期启动和生育非常重要的激素
 - 男性: LH和FSH 促进睾丸分泌睾酮和生成精子
 - 女性: LH和FSH 促进卵巢分泌雌激素和孕激素, 雌、孕激素对女性生育起着重要作用。

GnRH激素缺乏会有什么结果?

GnRH部分或全部缺乏会造成LH和FSH的缺乏或降低, 从而导致:

青春期不发育和不孕不育 (请看下图)。这就表现为:

- 男性: 1) 睾丸不发育, 2) 不能分泌正常量的睾酮, 3) 无法生成精子。
- 女性: 1) 虽然卵巢中存有卵子, 但是卵子不能发育成熟、不能排卵, 2) 不能分泌雌、孕激素, 3) 闭经。



这些问题是从出生就存在了, 所以称为先天性疾病, 但诊断往往要到十几岁或成年后在患者没有青春期发育时才得到诊断。重要的是, 这是一个可以医治的疾病。大部分病人需要终身治疗和规律随访。

谁会得CHH, CHH怎么诊断?

谁会得CHH?

男性和女性都有可能患CHH。但是CHH更多见于男性患者。具体的原因尚不明确。女性患者比较少见的原因可能是由于许多妇女因为闭经到妇科就诊, 妇科医生往往给予避孕药治疗诱导月经来潮, 但没有进一步排查导致闭经的原因, 因此有些妇女从来没有去看过专科医生, 未能明确诊断是否患有GnRH缺乏。



世界上有多少CHH病人?

CHH是个罕见病, 所以具体病人人数很难统计。据报道CHH的发病率在4,000分之一至10,000分之一之间。如此计算, 全欧洲CHH患者人数应该有74,000, 可以坐满柏林奥林匹克



CHH是遗传病么?

CHH是遗传性疾病, 这意味着CHH可能传到下一代, 也有家庭聚集性。大多数CHH患者没有明确的家族史。50%的患者能找到致病基因的突变。科学家正在积极寻找新的CHH的致病基因。在大多数情况下, 医生很难准确或精确地预测CHH患者遗传给下一代的风险。

目前为止, 半数CHH患者能找到致病基因突变, 半数不能



CHH是个复杂的疾病, 因为有些病人可以找到不同基因的多个突变。这点增加了对疾病传到下一代的预测难度。只有一个致病基因ANOS1 (KAL1) 是可以准确预测遗传风险。因此需要更多的研究来更好地理解CHH, 并且改善其基因诊断的预测性。

CHH如何诊断?

CHH的诊断有一定难度。由于青春期发育时间各不相同, 所以有时很难判断是否是青春期迟缓但可以自己发育, 还是青春期迟缓不能自己发育。因此对于青春期迟缓的青少年应该进行常规随访, 密切观察青春期进展情况。医生需始终询问患者是否存在嗅觉缺失。



- 男孩 – 16岁没有青春期体征, 睾酮和LH、FSH低下强烈提示CHH。
- 女孩 – 14-15岁没有乳房发育, 16-17岁没有月经, 同时伴有雌激素、LH、FSH低下提示CHH。
- 其它检查: 包括抽血化验、影像学 (X光射片、B超和磁共振) 和嗅觉测试, 可用于进一步明确诊断

CHH 会如何影响我的健康和我的生活?

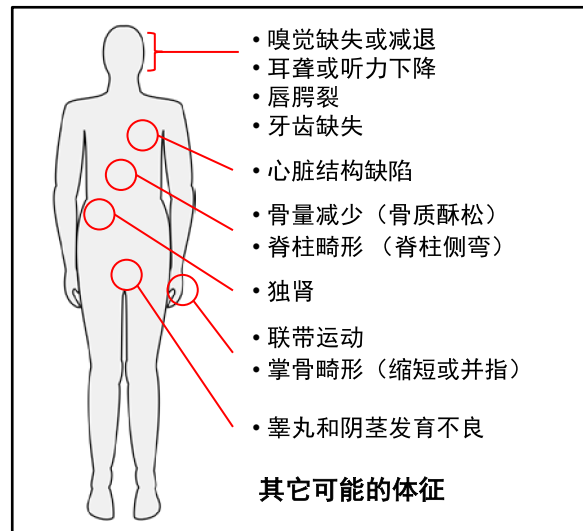
有没有早期的症状?

很多病人在青春期发育前没有其它症状。

一部分男性患者在出生时有小阴茎或隐睾，提示存在CHH

小阴茎在婴儿期或儿童期可以用激素治疗。
隐睾需要在一岁内进行手术纠正以保证未来的生育功能

部分CHH患者还会有其它相关临床表现，这些临床表现可能与CHH无关。



青春期不发育会带来什么影响?

不能和同龄人同时进行青春发育是一件很有压力的事情，也会对心理产生创伤。这个可能是一些CHH患者的最主要问题。对于某些患者，这个影响比较严重，但患者中也存在个体差异。同时，对于青春期正常启动但中途停滞的患者，心理压力可能很大。可能产生的影响包括：

- 自尊心受到影响，自信心不足
- 羞怯、和同伴交流困难
- 焦虑、抑郁
- 对自己体型不满

我该怎么做?

总体来说，这些负面影响是可以疏导和治疗的。及时的内分泌治疗和心理辅导会非常有帮助。

1. 告诉你的主诊医生 – 他们可能并不知道你所经历的心理上的困扰。他们可以给你提供支持和帮助。
2. 与其他患者交流 – 充分利用网上社交群组 (例如, Facebook, RareConnect.org) 以及面对面的患者交流活动会有帮助。在这样的场合，患者能够互相交流CHH对他们日常生活的影响，并提供建议和协助。

我该怎么做才能活得健康?

CHH不会缩短你的寿命。但有一些事情可能帮助你变得更健康。



- 有长期的医疗随访
- 按医嘱进行治疗
- 均衡饮食
- 规律运动
- 不吸烟

CHH有哪些治疗?



CHH可以治愈么?

目前为止，**CHH还不能治愈**。治愈先天性遗传病是非常困难的。目前进行的医学研究旨在恢复下丘脑分泌GnRH的功能，此类研究尚在早期阶段，尚没有应用于临床。

CHH有哪些治疗?

目前存在的治疗方案能够促使第二性征的发育 – 例如男性胡须生长或女性乳房发育。特殊的激素治疗也能够使大多数患者恢复生育能力。



- **男性: 睾酮 治疗** (直接应用于皮肤的凝胶剂或肌肉注射针剂) 是最常用 于促进第二性征发育的治疗手段。治疗能够促进生长、变声、胡须生长、阴茎生长、性欲和性功能 – 但是不能治疗不孕不育。
- **女性: 低剂量雌激素治疗** (口服药或皮肤贴剂) 能够促进生长、乳房发育、性欲和女性特征。雌孕激素联合治疗能够诱导规律月经 – 但是不能治疗不孕不育。

初始治疗时，需要**逐渐调整剂量**。某些患者希望快速的疗效，觉得这样治疗不够立竿见影。但是逐渐增加剂量的原因是要最大程度地促进身高的生长，以及女性乳房发育。

少数CHH患者经过一段时间治疗后能够恢复性腺轴功能，自己产生足够的性激素。这个情况称为“恢复” (reversal)。“恢复”的原因和机制目前不明，因此无法预测哪类病人能够“恢复”。另外，这种“恢复”可能持续不长的时间。因此即使是“恢复”的患者，还需要医生的密切随访。

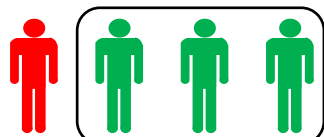


CHH患者能通过治疗恢复生育能力吗?

能。**CHH患者的不孕不育是可以治疗的**。大部分患者能够通过特殊的激素治疗达到生育目的。

- 特殊的激素治疗可以是每周多次的皮下注射药物，或者携带GnRH注射泵 (类似于糖尿病患者的胰岛素注射泵)。
- 不孕不育的治疗需要有经验的专科医生 (生殖内分泌科医生)
- 有时需要辅助生育技术，例如试管婴儿 (IVF)。

生育: 总体来说，每4个CHH患者中3个能通过治疗恢复生育能力 (75%)



男性: 需要2年的疗程产生精子

女性: 一些患者，几个月治疗就能恢复生育

要点和总结

如果不治疗CHH会有什么后果?

虽然睾酮和雌激素不是生存不可缺少的激素，但是缺乏性激素会严重影响健康、性功能和生活质量。

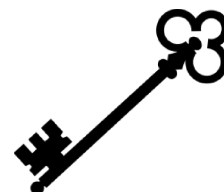
男性和女性:

- 增加骨质疏松的风险 – 意味着骨骼不强健且有骨折风险。如果CHH不进行治疗，骨质疏松可能在任何年龄发生。一些患者需要接受其它骨质疏松的治疗。
- 性激素缺乏导致的性功能下降和性欲低下
- 未治疗的患者常常有疲劳、情绪低落和抑郁的情况

未治疗的CHH男性患者有更高的代谢性疾病（例如胰岛素抵抗或糖尿病）的风险。激素替代治疗可以减少此类疾病的发生风险。

要点:

- CHH是一个罕见的疾病，病因是GnRH缺乏
- CHH导致青春期不发育和不孕不育
- CHH并不缩短你的预期寿命
- 诊断CHH并不容易
- 许多患者要等到成年后才得到诊断
- 跟很多罕见疾病不同，CHH有多种治疗方案
- 你需要终身治疗和定期医疗随访
- 你需要积极地和你的主诊医生沟通，找到最合适你的治疗方案
- 停止治疗对你的健康和生活质量会有负面的影响
- 对大多数患者，应用特殊激素治疗后生育是有可能的
- 你有可能将CHH传给你的下一代，所以需要遗传学咨询
- CHH对一些患者来说是一个心理负担
- 你可以寻求主诊医生的帮助或CHH患者群的帮助



参考文献（英文）

<http://www.nature.com/nrendo/journal/v11/n9/full/nrendo.2015.112.html>

有用的网址（英文）

http://www.gnrhnetwork.eu/hhn_home/hhn-patients_familles_gnrh_deficiency_kallmann_syndrome/hhn-onlinesupportgroups.htm

<https://www.rareconnect.org/en/community/kallmann-syndrome>

<https://www.facebook.com/KallmannSyndrome/>