

# Cosa dovresti sapere sull'Ipogonadismo Ipogonadotropo Congenito (CHH) e la sindrome di Kallmann (KS)

## Cos'è il CHH?

CHH è causato dal deficit di **GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine)**. Quando si associa alla mancanza di olfatto (anosmia) è noto come sindrome olfatto-genitale o sindrome di Kallmann (KS). Tutte queste forme vengono diagnosticate e trattate nello stesso modo.

## Cosa fa il GnRH?

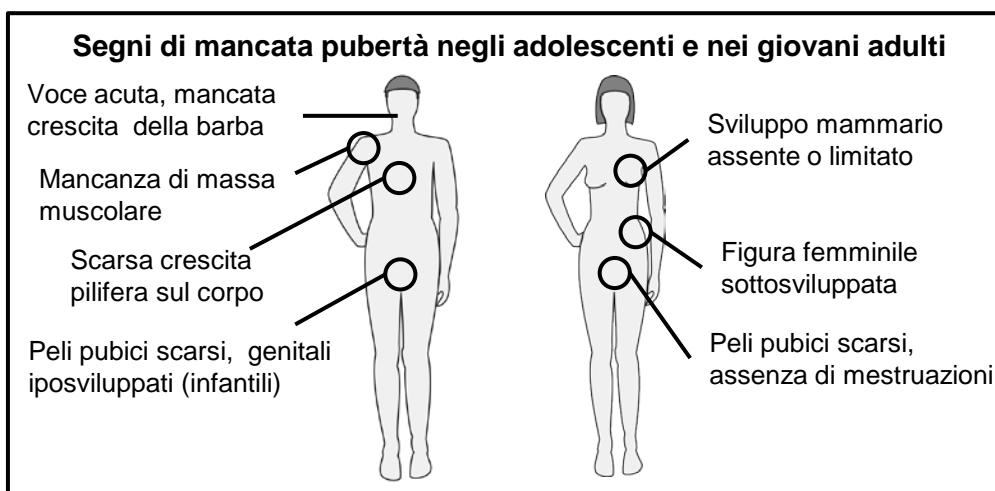
Il GnRH è un ormone essenziale per lo sviluppo sessuale, la pubertà e la fertilità.

1. Il GnRH è rilasciato dall'ipotalamo, un'area del cervello che controlla varie funzioni del corpo.
2. Il GnRH agisce direttamente sulla ghiandola ipofisaria (una ghiandola delle dimensioni di un pisello sita nel cervello nelle vicinanze dell'ipotalamo) inducendo il rilascio di due ormoni: l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo stimolante (FSH).
3. LH e FSH sono importanti per la pubertà e la fertilità
  - nel maschio: LH e FSH stimolano i testicoli a produrre testosterone e spermatozoi
  - nella femmina: LH e FSH stimolano le ovaie a produrre estrogeni e progesterone che sono importanti per la fertilità.

## Cosa succede in assenza di GnRH?

L'assenza parziale o completa di GnRH comporta una secrezione ridotta o assente di LH e FSH. Ne consegue un mancato sviluppo puberale e infertilità (vedi la figura sottostante). Questo significa che:

- nel maschio: 1) i testicoli non si sviluppano, 2) il testosterone non viene prodotto in quantità normali, e 3) gli spermatozoi non si sviluppano.
- nella femmina: 1) sebbene presenti, gli ovociti non si sviluppano o non crescono e non vengono rilasciati (ovulazione), 2) estrogeni e progesterone non vengono prodotti, e 3) non sono presenti le mestruazioni.



Questi difetti sono quasi sempre presenti alla nascita (detti congeniti). Tuttavia, la diagnosi viene fatta spesso in età adolescenziale o all'inizio dell'età adulta quando la pubertà non inizia. **È importante sapere che questa condizione è curabile. Nella maggior parte dei casi richiede una terapia ormonale sostitutiva e un'assistenza continua per tutta la vita.**



### Chi è affetto da CHH?

**Sono affetti sia maschi che femmine.** Il CHH è diagnosticato più frequentemente nei maschi. La ragione di ciò non è chiara. Potrebbe essere che molte donne affette vengano viste dal ginecologo e venga loro prescritta una pillola contraccettiva per conseguire cicli regolari, senza che venga fatta una precisa diagnosi. Alcuni pazienti non arrivano mai ad una diagnosi corretta e possono non essere mai visti da uno specialista per il deficit di GnRH.

### Quante persone sono affette?

CHH è una malattia rara quindi è difficile fare una stima precisa. Riteniamo che CHH colpisca all'incirca da 1 su 4.000 a 1 su 10.000 persone. Ciò significa che il numero intero di persone con CHH in Europa (circa 74.000) potrebbe riempire lo stadio Olimpico di Berlino in Germania.



**CHH viene ereditato?** CHH può essere ereditario. Questo significa che **può essere trasmesso** attraverso le generazioni e all'interno delle famiglie. In molti casi non vi è alcuna storia familiare apparente. Una causa genetica viene identificata circa metà (50%) delle volte. Vi sono studi in corso e rimane ancora molto da scoprire riguardo alle cause genetiche di CHH. Nella maggior parte dei casi, è difficile per gli operatori sanitari prevedere in modo affidabile e preciso se un paziente passerà CHH ai propri figli.

**Metà dei pazienti ha una causa genetica nota, metà non ha una causa genetica nota**



CHH è complicato perché in alcuni casi CHH può essere causato dalla combinazione di due o più varianti (mutazioni) in diversi geni. Questo rende **difficile predire se il CHH verrà trasmesso ai figli**. Per un gene, ANOS1 (KAL1), è facile da predire. Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio questo aspetto e migliorare la diagnosi.

### Come viene diagnosticato il CHH?

**CHH è difficile da diagnosticare.** C'è un'ampia variabilità nel normale momento di inizio della pubertà. Ciò rende difficile stabilire se la pubertà sia ritardata (ma normale), o se invece si tratti di CHH e siano quindi necessarie terapie. Sono necessari dei controlli ambulatoriali regolari per valutare la progressione della pubertà. Ai pazienti andrebbe sempre chiesto riguardo al difetto di olfatto. Segni indicativi di CHH sono:



- **maschi**- assenza di segni di pubertà a 16 anni in presenza di bassi livelli di testosterone, LH e FSH.
- **femmine** – assente sviluppo mammario a 14-15 anni e mancanza di mestruazioni a 16-17 anni con livelli di estrogeni, LH e FSH.
- Ci sono **altri accertamenti che devono essere fatti** per escludere che non vi siano altri problemi a causare i bassi livelli ormonali. Tali accertamenti includono esami ematici e studi di diagnostica per immagine (radiografie, ecografie e RMN)

### Ci sono segni precoci da cercare?

Per molte persone non ci sono segni di CHH prima del fallimento della pubertà.

Alcuni neonati maschi possono presentare segni suggestivi per CHH come il **micropene o la mancata discesa testicolare** (criptorchidismo).

Il micropene può essere trattato in età infantile con trattamenti ormonali. I testicoli ritenuti andrebbero corretti chirurgicamente già nel primo anno di vita per favorire la futura fertilità.

**Ci sono altri segni aggiuntivi, non dovuti a CHH, che possono essere presenti in alcuni ma non in tutti i pazienti.**



### In che modo l'assenza di pubertà può influire sull'individuo?

L'assenza di sviluppo puberale in contemporanea con i coetanei **può essere un evento stressante e talora persino traumatico**. Questo può essere un problema importante per alcuni pazienti con CHH. L'impatto, in alcuni casi, può essere grave sebbene possa variare da persona a persona. L'adolescenza può essere un momento critico anche per gli adolescenti che iniziano la pubertà regolarmente, ma la mancanza di sviluppo puberale e l'isolamento da parte del gruppo dei coetanei può potenzialmente portare a:

- bassa autostima, scarsa fiducia in se stessi
- ansia, depressione
- timidezza, difficoltà di interazione con i coetanei
- scarsa immagine di sé

Il senso dell'olfatto anormale può incidere sul senso del gusto e sul piacere del cibo. Le persone potrebbero non essere capaci di rilevare il gas (o quando i cibi sono deteriorati). Alcuni possono essere preoccupati per l'odore del corpo.

### Cosa puoi fare?

Nel complesso questi problemi possono essere superati. L'aiuto psicologico e le terapie possono essere utili.

1. **Parla con i tuoi medici** - potrebbero non rendersi conto che stai passando un periodo difficile. I medici possono aiutarti a trovare consulenza e sostegno.
2. **Entra in contatto con altri pazienti** - l'uso di gruppi in rete (Facebook, RareConnect.org) e gruppi di supporto faccia-a-faccia possono essere molto utili. Si tratta di spazi dove i pazienti possono discutere di questioni che sono importanti per loro. Gli altri pazienti sanno cosa significa vivere giorno per giorno con CHH e possono fornire consigli pratici e supporto.

### Cosa dovresti fare per essere in buona salute?

Avere CHH non dovrebbe accorciare la tua vita. Ci sono cose che puoi fare per rimanere in buona salute



- mantenere l'assistenza sanitaria e le visite
- assumere i tuoi trattamenti come prescritto
- mantenere una dieta salutare
- svolgere una regolare attività fisica
- non fumare tabacco

## Quali trattamenti sono disponibili per CHH?



### CHH è curabile?

Attualmente **non esiste una cura per CHH**. E' molto difficile curare una malattia congenita (genetica). Sono in corso ricerche per vedere se siamo in grado di ripristinare la produzione di GnRH dall'ipotalamo. Questi studi sono ancora in una fase molto iniziale, ma si spera che questo sia possibile in futuro.

### Ci sono terapie disponibili per CHH?

Sono disponibili terapie per lo sviluppo dei segni esteriori della pubertà - come la crescita della barba nei maschi e lo sviluppo mammario nelle femmine. Sono inoltre disponibili trattamenti ormonali specifici per aiutare a indurre la fertilità nella maggior parte casi.



maschi: il **testosterone** (iniezioni o gel applicato sulla cute) è il trattamento più comune per favorire la comparsa di segni puberali. Il trattamento induce la crescita staturale, l'abbassamento del tono della voce, la crescita della barba, la crescita del pene, il desiderio sessuale (libido) e la funzione sessuale - ma non la fertilità.

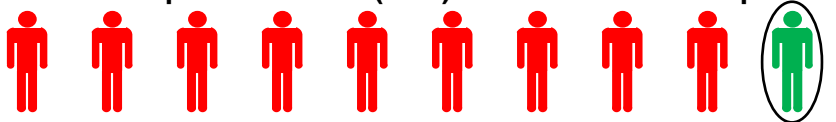


femmine: l'estrogeno a basse dosi (compresse o cerotti) induce la crescita staturale e favorisce lo sviluppo mammario, il desiderio sessuale (libido) e la tipica conformazione femminile; quando viene combinato con il progesterone causa il regolare ciclo mestruale - ma non la fertilità

Quando si inizia il trattamento **la dose va incrementata gradualmente**. Questo può essere frustrante per alcuni pazienti che potrebbero aspettarsi risultati rapidi. Tuttavia, ciò è importante per massimizzare la crescita staturale (e lo sviluppo mammario nella femmina).

**Alcuni pazienti con CHH recuperano dopo il trattamento** e possono produrre normali livelli ormonali. Si parla di forme «*reversal*». Le ragioni di questo recupero non sono note e non siamo al momento in grado di predire chi lo avrà. **Questo recupero non è sempre duraturo. Pertanto è importante continuare ad essere seguiti da uno specialista.**

Circa 1 paziente su 10 (10%) con CHH ha un recupero

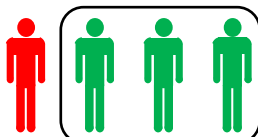


### Una persona con CHH può diventare fertile?

Sì, il **CHH è una forma trattabile d'infertilità**. La maggioranza - ma non tutte- le persone con CHH possono diventare fertili con **specifici trattamenti ormonali**.

- Le terapie specifiche possono essere sia iniezioni ormonali diverse volte alla settimana, sia una pompa portatile per GnRH (simile alla pompa usata dai diabetici).
- La terapia per la fertilità deve essere fatta da specialisti esperti (**endocrinologi della riproduzione**).
- a volte (ma non sempre) è necessaria una fertilità assistita, come la fecondazione *in vitro* (IVF).

**Fertilità: nel complesso, 3 su 4 pazienti (75%) hanno successo**



maschi: può richiedere fino a 2 anni per produrre spermatozoi

femmine: in alcuni casi la fertilità viene conseguita in pochi mesi

### **Ci sono dei rischi se CHH non è trattato?**

Sebbene il testosterone e l'estrogeno non siano ormoni vitali, la loro assenza (o carenza) può avere serie conseguenze **sulla salute, sulla funzione sessuale e sulla qualità della vita.**

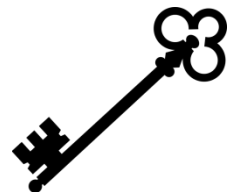
#### Nei maschi e nelle femmine:

- aumento del rischio di **bassa densità ossea (osteoporosi)** – questo significa che le ossa sono fragili e c'è un rischio aumentato di fratture. Se CHH non è trattato, l'osteoporosi può colpire la persona a qualsiasi età. Alcune persone con CHH necessitano di trattamenti aggiuntivi per l'osteoporosi.
- **ridotta funzione sessuale e desiderio** sono il risultato di bassi valori ormonali
- **stanchezza, debolezza e depressione** sono sintomi comuni nei pazienti senza trattamento

I maschi senza trattamento hanno anche un rischio più alto di avere problemi metabolici come il pre-diabete o il diabete. **Questi rischi possono essere diminuiti stando in terapia.**

#### **Punti chiave:**

- CHH è una condizione rara causata dalla carenza di GnRH
- CHH causa un'assente pubertà e infertilità
- CHH non dovrebbe ridurre l'aspettativa di vita
- CHH è difficile da diagnosticare
- molte persone non vengono diagnosticate fino alla tarda adolescenza o l'inizio dell'età adulta
- diversamente da molte malattie rare, ci sono trattamenti disponibili
- necessiti di un trattamento per tutta la vita e di regolari controlli medici
- parla con il tuo medico circa le opzioni terapeutiche per stabilire la migliore per te
- interrompere il trattamento ha conseguenze negative per la tua salute e il tuo benessere
- la fertilità è possibile nella maggior parte dei casi con specifici trattamenti ormonali
- poi trasmettere CHH ai tuoi figli, quindi è raccomandata una consulenza genetica
- CHH è psicologicamente difficile per alcune persone
- puoi trovare supporto dai tuoi medici e dai gruppi di pazienti



#### **Referenze utili**

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

#### **Siti Web utili**

[http://www.gnrhnetwork.eu/hhn\\_home/hhn-patients\\_familles\\_gnrh\\_deficiency\\_kallmann\\_syndrome/hhn-onlinesupportgroups.htm](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/>