

## **Co należy wiedzieć o wrodzonym hipogonadyzmie hipogonadotropowym (congenital hypogonadotropic hypogonadism; CHH) i zespole Kallmanna (Kallmann syndrome; KS)**

### **Co to jest CHH?**

CHH jest spowodowany **niedoborem GnRH (hormon uwalniający gonadotropiny)**. Niedobór GnRH połączony z brakiem węchu (anosmią) określany jest zespołem węchowo-płciowym lub zespołem Kallmanna (KS). Powyższe zaburzenia są diagnozowane i leczone w ten sam sposób.

### **Jak działa GnRH?**

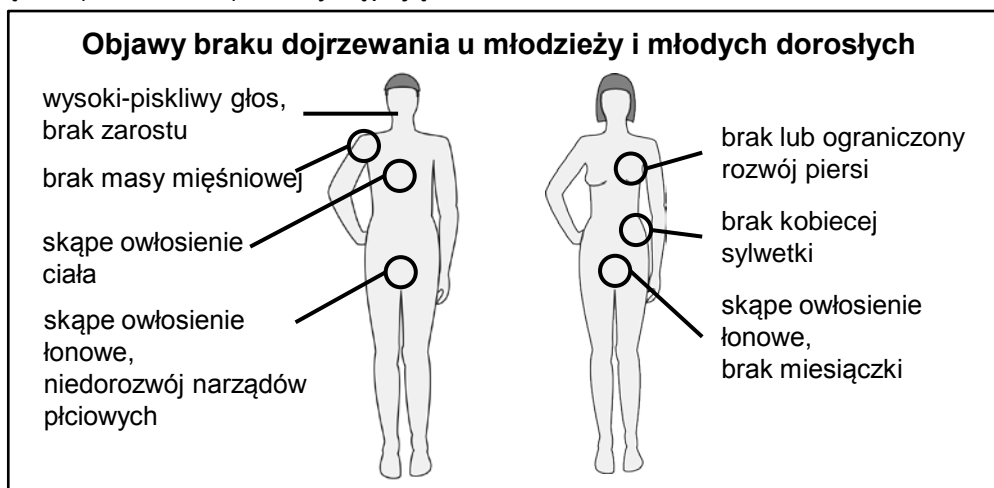
GnRH warunkuje rozwoju płci, dojrzewanie oraz płodność:

1. GnRH jest uwalniany z podwzgórza, obszaru mózgu, który kontroluje szereg funkcji ciała.
2. GnRH oddziałuje bezpośrednio na przysadkę (gruczoł wielkości ziarna grochu znajdujący się w mózgu) uwalniając dwa hormony: hormon luteinizujący (LH) i hormon folikulotropowy (FSH).
3. LH i FSH warunkuje dojrzewanie i płodność
  - u mężczyzn: LH i FSH stymulują jądra do produkcji testosteronu i nasienia
  - u kobiet: LH i FSH stymulują jajniki do produkcji estrogenu i progesteronu, które warunkują płodność

### **Co się stanie w przypadku braku GnRH?**

Całkowity lub częściowy niedobór GnRH prowadzi do braku lub bardzo niskiego stężenia LH i FSH. Wynikiem tego jest **brak dojrzewania oraz niepłodność** (patrz rycina poniżej). To oznacza, że:

- u mężczyzn: 1) jądra nie powiększają się, 2) testosteron nie jest produkowany w prawidłowych ilościach i 3) nasienie nie jest wytwarzane
- u kobiet: 1) pomimo obecności komórek jajowych, ich rozwój i wzrost jest zahamowany, co uniemożliwia ich uwalnianie (owulację), 2) estrogen i progesteron nie są produkowane i 3) miesiączki (krwawienia) nie występują.



Problemy te są prawie zawsze obecne od urodzenia (określane wrodzonymi), ale często dopiero brak dojrzewania w okresie młodzieńczym pozwala postawić diagnozę. **Najważniejsze, że leczenie jest możliwe. W większości przypadków terapia hormonalna/zastępcza jest prowadzona przez całe życie a pacjenci wymagają stałej opieki.**

## Kto choruje na CHH i jak ta choroba jest rozpoznawana?

### Kto choruje na CHH?

Na CHH chorują zarówno mężczyźni jak i kobiety. CHH jest częściej rozpoznawany u mężczyzn. Powód tego nie jest jasny. Możliwe jest, że wiele kobiet dotkniętych CHH jest konsultowanych przez ginekologa i otrzymują receptę na „pigułkę” antykoncepcyjną aby mieć regularne miesiączki i dlatego nie można ustalić jednoznacznego rozpoznania. Niektórzy pacjenci nigdy nie otrzymają właściwego rozpoznania i może nigdy nie spotkają się ze specjalistą od niedoboru GnRH.



### Ile osób jest dotkniętych tą chorobą?

CHH występuje rzadko i dlatego dokładne oszacowanie częstości występowania jest trudne. Wydaje się, że CHH występuje u około 1 na 4'000 do 10'000 osób. Oznacza to, że całkowita liczba pacjentów z CHH w Europie (czyli około 74'000) mogłaby wypełnić stadion Olimpijski w Berlinie (Niemcy).



### Czy CHH jest dziedziczny?

CHH może być dziedziczny. Oznacza to, że **może być przekazywany z pokolenia na pokolenie** i w obrębie rodzin. W wielu przypadkach wywiad rodzinny nie jest obciążony. W około połowie przypadków (50%) możemy już zidentyfikować przyczynę genetyczną. Prowadzone są dalsze badania aby odkryć kolejne przyczyny genetyczne CHH. W większości przypadków lekarze nie potrafią przewidzieć z jakim prawdopodobieństwem pacjent przekaze CHH swoim dzieciom.

U połowy pacjentów znana jest przyczyna genetyczna, a u połowy przyczyna ta nie jest znana



CHH może być jeszcze bardziej skomplikowanym schorzeniem, gdyż w niektórych przypadkach może być spowodowany obecnością dwóch lub więcej zmian (mutacji) w różnych genach.

**Określenie ryzyka przekazania choroby potomstwu w takich przypadkach jest jeszcze trudniejsze.** Ryzyko to jest łatwo przewidzieć dla jednego genu - *ANOS1 (KAL1)*.

Potrzebujemy więcej badań aby lepiej zrozumieć i rozpoznawać CHH.

### Jak rozpoznawany jest CHH?

**Trudno jest postawić rozpoznanie CHH.** Zakres normy czasowej dla okresu dojrzewania jest szeroki. To sprawia, że bardzo trudno jest stwierdzić czy dojrzewanie jest opóźnione (ale prawidłowe), lub czy jest to już CHH, który wymaga leczenia. Wówczas konieczne są regularne wizyty aby śledzić postęp dojrzewania. Pacjenci powinni być zawsze pytani o zaburzenia węchu. Objawy sugerujące CHH to:

- **u chłopców** – brak cech dojrzewania po 16 r. ż. wraz z towarzyszącym niskim stężeniem testosteronu, LH i FSH.

- **u dziewcząt** – brak rozwoju piersi po 14-15 r. ż. i brak miesiączki (krwawienia) po 16 r. ż. wraz z niskim stężeniem estrogenu, LH i FSH.

- **Należy wykonać dodatkowe badania** aby udowodnić, że nie ma innych przyczyn obniżonego stężenia hormonów. Badania obejmują testy krwi i badania obrazowe (RTG, USG i MR).



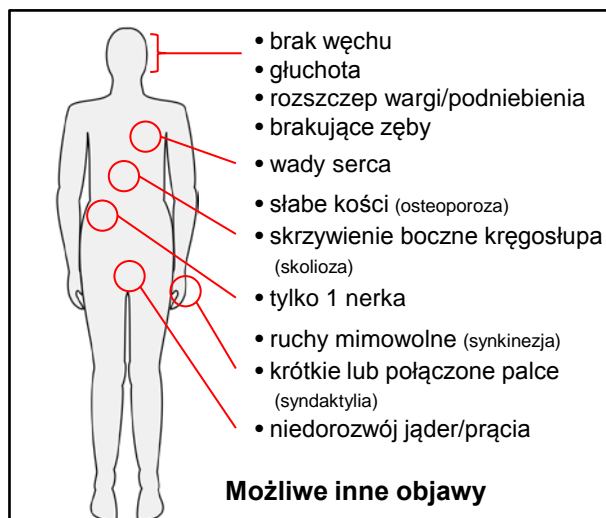
### Czy są jakieś wczesne objawy, których należy poszukiwać?

U wielu osób nie występują żadne objawy CHH do czasu braku dojrzewania.

Niektóre niemowlęta płci męskiej mogą posiadać cechy sugerujące CHH, takie jak **małe prącie lub niezstąpione jądra** (wnętrostwo).

Małe prącie (mikropenis) można leczyć hormonalnie w okresie niemowlęcym / dziecięcym. Niezstąpione jądra powinny być skorygowane chirurgicznie wcześnie, w pierwszym roku życia w celu zachowania przyszłej płodności.

Są jeszcze inne objawy, nie związane z CHH, które występują u niektórych tylko pacjentów.



### Jaki wpływ może mieć brak dojrzewania?

Nie przechodzenie przez okres dojrzewania w tym samym czasie, co rówieśnicy **może być bardzo stresujące a nawet traumatyczne**. Dla wielu pacjentów z CHH może stanowić to istotny problem, który może mieć dotkliwe konsekwencje. Nastolatki, którzy rozpoczynają dojrzewanie o czasie, ale u których dojrzewanie prawidłowo nie postępuje, pozostają w tyle, w stosunku do rówieśników, co może powodować potencjalne problemy takie jak:

- niska samoocena, brak pewności siebie
- nieśmiałość, trudności w interakcji z rówieśnikami
- lęk, depresja
- poczucie „gorszego” wyglądu

Nieprawidłowy węch może mieć wpływ na zmysł smaku i przyjemność z jedzenia. Takie osoby mogą nie być w stanie wykryć gaz (lub zepsutą żywność). Niektórzy z nich mogą być zaniepokojeni o swój zapach ciała.

### Co możesz zrobić?

Zwykle, wyżej wymienione dolegliwości mogą być przezwyciężane, ale porada psychologiczna i terapia mogą być przydatne:

1. **porozmawiaj ze swoimi lekarzami** - oni mogą nie zdawać sobie sprawy, że masz trudny okres. Pomogą Tobie znaleźć poradę i wsparcie.
2. **skontaktuj się z innymi pacjentami** – poprzez grupy internetowe (Facebook, RareConnect.org) czy grupy wsparcia (bezpośredni kontakt „twarzą w twarz”). Są to miejsca gdzie pacjenci mogą rozmawiać o sprawach, które są dla nich ważne. Inni pacjenci rozumieją co to znaczy żyć dzień za dniem z CHH i mogą dostarczyć praktycznych rad i wsparcia.

### Co powinieneś zrobić, aby być zdrowym?

CHH nie powinien wpłynąć na skrócenie twojego życia. Są rzeczy, które możesz zrobić aby pozostać zdrowym:



- być pod stałą opieką zdrowotną
- stosować przepisane leczenie
- zdrowo się odżywiać
- regularnie ćwiczyć
- nie palić tytoniu



### Czy CHH jest wyleczalny?

W chwili obecnej, **nie można wyleczyć CHH**. Bardzo trudno jest wyleczyć wrodzoną (genetyczną) chorobę. Prowadzone są wstępne badania nad możliwością przywrócenia produkcji GnRH w podwzgórzu. Mamy ogromną nadzieję, że dzięki nim będzie to możliwe w niedalekiej przyszłości.

### Na czym polega leczenie CHH?

Dzięki dostępnemu leczeniu możliwy jest rozwój zewnętrznych objawów dojrzewania – takich jak zarost u mężczyzn i rozwój piersi u kobiet. Dostępne są także Ponadto specjalistyczne leczenie hormonalne pozwala w większości przypadków wspomagać płodność:



u mężczyzn: **testosteron** (w postaci żelu na skórę lub zastrzyków) jest najczęstszym sposobem leczenia rozwoju dojrzewania. Leczenie stymuluje wzrastanie, obniżenie barwy głosu, zarost, rozwój prącia, popęd płciowy (libido) i funkcję seksualną, ale nie płodność.



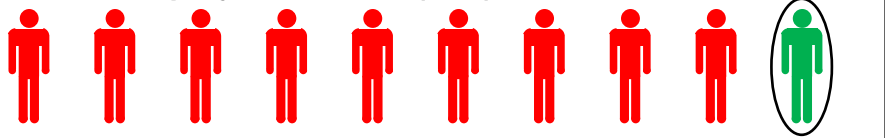
u kobiet: niskie dawki **estrogenu** (pigułka lub plaster) stymulują wzrastanie, rozwój piersi, popęd płciowy (libido) i rozwój kobiecego wyglądu; estrogen skojarzony z progesteronem powoduje wystąpienie regularnych miesiączek (krwawień), ale nie wpływa na płodność.

Po rozpoczęciu leczenia dalsze **dawki leku są zwiększane stopniowo**, co może okazać się frustrujące dla niektórych pacjentów, którzy oczekują szybkich rezultatów.

Jednak ważne jest żeby wiedzieć, że dzięki takiemu postępowaniu uzyskamy najlepszy wzrost (a także rozwój piersi u kobiet).

**U niektórych osób z CHH dochodzi do wyleczenia po zastosowanym leczeniu** i zaczynają produkować prawidłowe ilości hormonów. Nazywamy to odwróceniem. Przyczyny tego nie są poznane i nie jesteśmy w stanie przewidzieć, który pacjent będzie miał taką odwracalność. **To odwrócenie nie zawsze jest trwałe. Dlatego ważne jest, aby być dokładnie monitorowanym przez lekarza.**

U około 1 na 10 pacjentów z CHH (10%) dochodzi do odwrócenia



### Czy pacjent z CHH może być płodnym?

Tak, **CHH jest uleczalną formą niepłodności**. Większość osób z CHH, choć nie wszyscy, może stać się płodnym po zastosowaniu **specjalistycznego leczenia hormonalnego**.

- leczenie specjalistyczne może być stosowane zarówno w formie zastrzyków hormonalnych wykonywanych kilka razy w tygodniu lub stosując przenośną pompę GnRH (podobną do tej stosowanej w cukrzycy).
- leczenie stymulujące płodność wymaga opieki doświadczonych specjalistów (**endokrynologów ds. rozrodu**)
- czasem (ale nie zawsze) konieczny jest wspomagany rozród, taki jak zapłodnienie *in vitro* (IVF).

**Płodność: zwykle 3 na 4 pacjentów (75%) staje się płodnym**



mężczyźni: proces produkcji nasienia może potrwać do 2 lat

kobiety: niektóre pacjentki stają się płodne po kilku miesiącach



### Czy istnieje jakieś ryzyko, jeśli CHH nie jest leczony?

Chociaż testosteron i estrogen nie są istotnymi dla życia hormonami to ich brak (lub niedobór) może mieć poważny wpływ na **zdrowie, funkcję seksualną i jakość życia**.

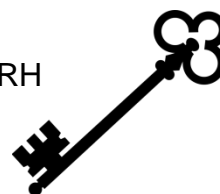
#### U mężczyzn i kobiet:

- zwiększone ryzyko **obniżonej gęstości kostnej (osteoporoza)** – to oznacza, że kości są słabe i bardziej podatne na złamania. Jeśli CHH nie jest leczony, wówczas osteoporoza może wystąpić w każdym wieku. Niektórzy pacjenci z CHH wymagają dodatkowego leczenia z powodu osteoporozy.
- **obniżona funkcja seksualna i pożądanie** są wynikiem niskich stężeń hormonów
- **zmęczenie, gorsze samopoczucie oraz depresja** są powszechne u nieleczonych pacjentów lub po zaprzestaniu leczenia

Mężczyźni, którzy nie są leczeni, są także bardziej narażeni na wystąpienie zaburzeń metabolicznych, takich jak stan przedcukrzycowy czy cukrzyca. **Ryzyko to można zmniejszyć kontynuując leczenie.**

#### Punkty kluczowe:

- CHH jest rzadkim schorzeniem spowodowanym niedoborem GnRH
- CHH jest przyczyną braku dojrzewania i niepłodności
- CHH nie powinien wpłynąć na skrócenia twojego życia
- CHH jest trudno rozpoznać
- wiele osób nie ma postawionego rozpoznania aż do późnych lat młodzieńczych czy nawet wczesnego okresu dorosłości
- w przeciwieństwie do wielu rzadkich chorób dostępne jest leczenie CHH
- pacjent wymaga długiego okresu leczenia i regularnych wizyt u lekarza
- rozmawiaj ze swoim lekarzem o sposobach leczenia aby zdecydować, który rodzaj leczenia jest dla ciebie najlepszy
- zaprzestanie leczenia ma negatywne konsekwencje dla twojego zdrowia i dobrego samopoczucia
- płodność jest możliwa w większości przypadków stosując specjalistyczne leczenie hormonalne
- możesz przekazać CHH potomstwu stąd rekomendowane jest poradnictwo genetyczne
- CHH jest trudnym problemem psychologicznym dla niektórych osób
- możesz otrzymać wsparcie od swoich lekarzy i grup wsparcia pacjentów



#### Przydatne odniesienia:

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

#### Przydatne witryny internetowe:

[http://www.gnrhnetwork.eu/hhn\\_home/hhn-](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/>