

O que precisa saber acerca do hipogonadismo hipogonadotrófico congénito (HHC) e do síndrome de Kallmann (SK)

O que é o HHC?

O HHC é uma doença causada por uma **deficiência da hormona GnRH** (gonadotropin releasing hormone – hormona libertadora das gonadotrofinas). Quando ocorre conjuntamente com uma falta do sentido do olfato (anosmia), essa doença é conhecida como síndrome olfato-genital ou S. de Kallmann (SK). Ambas as situações são diagnosticadas e tratadas de forma semelhante.

O que é que faz a hormona GnRH?

A GnRH é uma hormona essencial para o desenvolvimento sexual, da puberdade e da fertilidade.

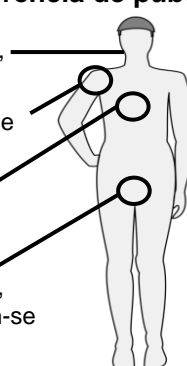
1. A GnRH é libertada no hipotálamo, uma área do cérebro que controla várias funções no nosso corpo.
2. A GnRH atua diretamente na hipófise (pituitária) (uma glândula do tamanho de uma ervilha situada junto ao hipotálamo) produzindo a libertação de duas hormonas: a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH).
3. A LH e a FSH são importantes para o desenvolvimento da puberdade e para a fertilidade.
 - nos homens: a LH e a FSH estimulam os testículos a produzirem testosterona e espermatozoides.
 - nas mulheres: a LH e a FSH estimulam os ovários a produzirem estrogénios e progesterona, que são importantes para a fertilidade.

O que é que acontece se não houver GnRH?

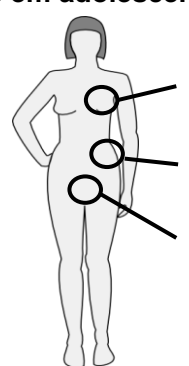
A deficiência completa ou parcial de GnRH resulta na falta, ou valores muito baixos, de LH e FSH, que por sua vez resulta no **não desenvolvimento da puberdade e em infertilidade** (ver figura abaixo). Isto significa que:

- nos homens: 1) os testículos não crescem, 2) a testosterona não é produzida nas quantidades normais, e 3) os espermatozoides não são produzidos.
- nas mulheres: 1) as células (ovócitos) necessárias para a fertilização estão presentes mas não se desenvolvem e não são libertadas (ovulação), 2) Os estrogénios e progesterona não são produzidos, e 3) não ocorrem períodos menstruais.

Sinais da não ocorrência de puberdade em adolescentes e adultos jovens



- A voz permanece aguda,
Não surge barba
- A massa muscular não se desenvolve
- Os pelos corporais permanecem escassos
- O pelo púbico é escasso,
Os genitais desenvolvem-se pouco



- Desenvolvimento mamário pequeno ou ausente
- Figura feminina pouco desenvolvida
- Pelo púbico escasso,
Ausência de menstruação

Estes problemas estão geralmente presentes na altura do nascimento (por isso esta doença é chamada congénita), mas o diagnóstico frequentemente só é feito na adolescência ou quando se é já um adulto jovem e a puberdade não começou. **É muito importante saber que esta condição tem tratamento. Na maioria dos casos é necessário fazer o tratamento de substituição com hormonas e vigilância clínica durante toda a vida.**

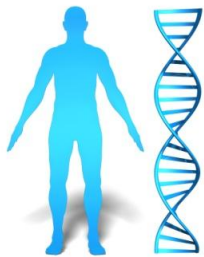


Quem pode ser afetado por HHC?

Tanto homens como mulheres podem ser afetados. O HHC é mais frequentemente diagnosticado em homens, mas não se sabe bem porquê. Poderá ser porque muitas mulheres vão ao Ginecologista e são tratadas com contraceptivos orais («pílula») para regular os períodos menstruais sem antes serem devidamente diagnosticadas. Existem casos de pacientes que nunca foram diagnosticados e nunca consultaram um especialista em deficiência de GnRH.

Quantas pessoas afetadas, existem?

O HHC é raro, pelo que é difícil indicar uma estimativa exata. Acredita-se que esta doença ocorre em 1 em cada 4 000 a 10 000 pessoas. Isto significa que o total de pessoas com HHC na Europa (cerca de 74 000) daria para encher o Estádio da Luz, em Lisboa.



O HHC é hereditário? O HHC pode ser hereditário. Isto significa que **pode ser transmitido** ao longo das gerações em algumas famílias. Em muitos casos, porém, não há uma história familiar evidente. Uma causa genética pode ser identificada em cerca de metade dos casos (50%). No entanto, é provável que a investigação nesta área venha a descobrir mais causas genéticas de HHC. Na maioria dos casos, é difícil prever com segurança se um paciente vai transmitir o HHC aos seus filhos.

Metade dos doentes tem uma causa genética conhecida e outra metade não tem.



O HHC é uma doença complicada porque em alguns casos pode ser causada por uma combinação de duas ou mais alterações (mutações) em genes diferentes. Isto torna **difícil prever se o HHC será transmitido aos filhos**. Para um dos genes, *ANOS1 (KAL1)*, a previsão é mais simples. É necessário que se continue a investigar esta doença para a compreender melhor e melhorar o diagnóstico.

Como é que se diagnostica o HHC?

O HHC é difícil de diagnosticar. O tempo «normal» para ocorrer a puberdade é muito variável, pelo que é muito difícil decidir se a puberdade está atrasada (e no entanto normal), ou se se trata de um caso de HHC e a precisar de tratamento. São necessárias consultas regulares para seguir a evolução da puberdade. Deve-se perguntar sempre aos pacientes se têm alguma deficiência do olfato. Os sinais que indicam a existência de HHC são:



- **Nos rapazes** – se não houver sinais de puberdade pelos 16 anos e houver níveis de testosterona, LH e FSH baixos.
- **Nas raparigas** – se não houver desenvolvimento mamário pelos 14-15 anos e não começarem a ter menstruações pelos 16-17 anos, e níveis de estrogénios, LH e FSH baixos.
- **Outros testes são necessários** para ter a certeza de que não há outros problemas que possam estar a causar os níveis baixos das hormonas. Esses testes incluem análises sanguíneas e exames de imagem (radiografias, ecografias e ressonâncias magnéticas).

Como poderá o HHC afetar a minha saúde e estilo de vida?

Há sinais precoces a que deva estar atento?

Na maior parte dos casos, não há sinais de HHC até se verificar que não ocorreu a puberdade.

Algumas crianças do sexo masculino apresentam sinais que sugerem o HHC: **micropénis ou testículos que não desceram** para as bolsas escrotais (criptorquia).

O micropenis pode ser tratado na infância ou antes da puberdade através de um tratamento hormonal. Os testículos não descidos devem ser tratados cirurgicamente o mais cedo possível, de preferência no primeiro ano de vida, para não afetar a fertilidade no futuro.

Há ainda outros sinais não diretamente relacionados com o HHC que ocorrem em alguns doentes, mas não em todos.

Como é que a falta da puberdade afeta uma pessoa?

Não ter o desenvolvimento pubertário ao mesmo tempo das pessoas da mesma idade **pode ser muito stressante e às vezes traumatizante**. Este pode ser um grande problema para alguns doentes com HHC. O impacto que isto causa pode em alguns casos ser grave, embora seja variável de pessoa para pessoa. Os anos da adolescência são difíceis mesmo para as pessoas que desenvolvem a puberdade no tempo normal, mas aquelas que não iniciam a puberdade e que são deixadas de lado pelo seu grupo de companheiros podem ter potenciais consequências que incluem:

- baixa autoestima, falta de confiança
- ansiedade, depressão
- timidez, dificuldade em interagir com outros
- fraca autoimagem corporal

A falta de olfato poderá afetar o seu sentido do paladar e de apreciar a comida. Algumas pessoas poderão não detetar o cheiro a gás ou de comida estragada. Algumas poderão ficar preocupadas com o seu odor corporal.

O que pode fazer?

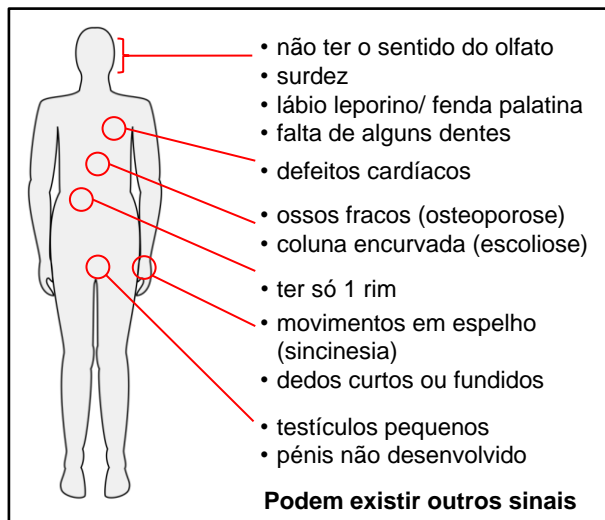
No geral, estas poderão ser resolvidas. O aconselhamento e tratamento psicológico pode ser útil.

1. **fale com o seu profissional de saúde** – eles poderão não se aperceber que está a passar momentos difíceis. Poderão ajudá-lo a encontrar aconselhamento e apoio.
2. **comunique com outros pacientes** – os grupos online (Facebook, RareConnect.org) e grupos de apoio de cara-a-cara poderão ser uma boa ajuda. Estes são locais onde os pacientes poderão conversar sobre aspetos que são importantes para eles. Outros pacientes compreendem como é viver com HHC no dia-a-dia e poderão dar conselhos práticos e apoio.

O que deve fazer para se manter saudável?

Ter HHC não implica menos anos de vida. Algumas recomendações para se manter saudável:

- manter consultas médicas regulares
- tomar a medicação da forma indicada
- manter uma dieta saudável
- fazer exercício físico regular
- não fumar



Que tratamentos existem para o HHC?



O HHC tem cura?

De momento, **não existe cura para o HHC**. É muito difícil curar uma doença congénita (genética). Estão a decorrer investigações para tentar repor a produção de GnRH pelo hipotálamo. As investigações estão ainda numa fase muito inicial mas espera-se que isto seja possível no futuro.

Existem tratamentos para o HHC?

Existem tratamentos para desenvolver os sinais exteriores da puberdade, tais como o crescimento da barba nos homens e o desenvolvimento mamário nas mulheres. Existem tratamentos hormonais especiais para ajudar a desenvolver a fertilidade na maioria dos casos.



- nos homens: o tratamento com **testosterona** (na forma de gel aplicado na pele ou injeções) é o mais usado para desenvolver os sinais de puberdade. O tratamento induz o crescimento, uma voz mais masculina, o desenvolvimento da barba e do pénis, o aumento do desejo (líbido) e função sexual – mas não a fertilidade.



- nas mulheres: os **estrogénios** em baixas doses (comprimidos ou adesivos) induzem o crescimento e ajudam o desenvolvimento mamário, o aumento do desejo sexual (líbido) e um corpo mais feminino, e combinado com progesterona, causam períodos menstruais regulares – mas não a fertilidade.

Quando o tratamento é iniciado, a **dose é ajustada gradualmente**. Isto poderá ser frustrante para algumas pessoas que esperam um resultado mais rápido. No entanto, isto é importante para maximizar o crescimento (e o desenvolvimento mamário nas mulheres).

Algumas pessoas com HHC recuperam após o tratamento e podem produzir níveis hormonais normais. A isto chama-se reversão. As razões para isto não são conhecidas e de momento não é possível prever quem terá esta reversão. **Esta recuperação nem sempre é duradoura, pelo que é importante continuar a ter acompanhamento médico.**

Cerca de 1 em cada 10 (10%) casos terá uma reversão



Uma pessoa com HHC pode vir a ser fértil?

Sim, o **HHC é uma forma de infertilidade tratável**. A maioria (mas não todas) das pessoas com HHC pode tornar-se fértil através de **tratamentos hormonais especializados**.

- o tratamento especializado poderá incluir injeções de hormonas, várias vezes por semana, ou o uso de uma bomba portátil de GnRH (semelhante às bombas usadas por alguns diabéticos).
- o tratamento deverá ser feito por especialistas experientes (**em endocrinologia e reprodução**).
- por vezes (mas nem sempre) é necessário recorrer à reprodução medicamente assistida, como a fertilização *in vitro*.

Fertilidade: Em termos gerais, 3 em cada 4 casos (75%) terão sucesso



homens: podem levar 2 anos a desenvolver espermatozoides

mulheres: por vezes a fertilidade é conseguida em poucos meses

Existem riscos em não tratar o HHC?

Apesar da testosterona e estrogénios não serem hormonas indispensáveis para a vida, a sua ausência (ou deficiência) pode prejudicar seriamente a **saúde, função sexual e qualidade de vida**.

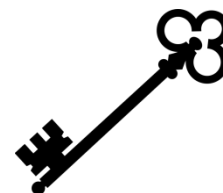
Em homens e mulheres

- aumento do risco de **baixa densidade óssea (osteoporose)** –isto significa que os ossos são frágeis e têm mais risco de sofrerem fraturas. Se o HHC não for tratado, a osteoporose pode ocorrer em qualquer idade. Algumas pessoas com HHC podem precisar de tratamentos adicionais para a osteoporose.
- **diminuição da função e desejo sexual** é o resultado dos baixos níveis hormonais.
- **cansaço e depressão** são frequentes em pessoas não tratadas.

Homens sem tratamento têm também um maior risco de problemas metabólicos, tais como pré-diabetes ou diabetes. **Estes riscos podem ser reduzidos mantendo o tratamento.**

Pontos importantes:

- HHC é uma condição rara causada por deficiência de GnRH
- HHC resulta em ausência de puberdade e infertilidade
- HHC não reduz o tempo da sua vida
- HHC é difícil de diagnosticar
- muitas pessoas só são diagnosticadas tarde na adolescência ou quando adultos
- ao contrário de outras doenças raras, existem tratamentos disponíveis
- precisará de tratamento ao longo de toda a sua vida e de consultas regulares com o seu médico
- fale com o seu médico sobre as opções de tratamento mais apropriadas para si
- a suspensão do tratamento pode ter consequências negativas para a sua saúde
- a fertilidade é muitas vezes possível através de tratamentos hormonais especiais
- o HHC pode ser transmitido aos seus descendentes, pelo que poderá precisar de aconselhamento genético
- o HHC é psicologicamente difícil para algumas pessoas
- poderá encontrar apoio nos profissionais de saúde e em grupos de doentes



Referência útil

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

Websites úteis

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/>