

Qué debes saber sobre el hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) y síndrome de Kallmann (SK)

¿Qué es el HHC?

El HHC está causado por una **deficiencia de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina)**. Cuando se combina con una ausencia del sentido del olfato (anosmia), se le conoce como síndrome olfato-genital o síndrome de Kallmann (SK). Todos ellos son diagnosticados y tratados de la misma forma.

¿Qué hace la GnRH?

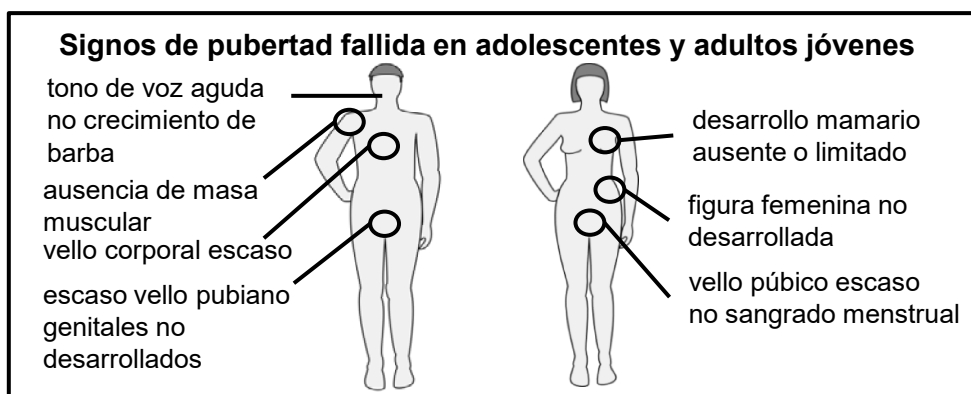
La GnRH es una hormona esencial para el desarrollo sexual, pubertad y fertilidad.

1. La GnRH es liberada desde el hipotálamo, un área del cerebro que controla diversas funciones corporales.
2. La GnRH actúa directamente sobre la glándula hipofisaria (una glándula cercana en el cerebro, del tamaño de un guisante) para que libere dos hormonas: la hormona luteinizante (LH) y la foliculo estimulante (FSH).
3. La LH y la FSH son importantes para la pubertad y fertilidad
 - en hombres: LH y FSH estimulan los testículos para fabricar testosterona y esperma
 - en mujeres: LH y FSH estimulan los ovarios para fabricar estrógenos y progesterona que son importantes para la fertilidad.

¿Qué ocurre si no hay GnRH?

La deficiencia completa o parcial de GnRH produce ausencia o niveles muy bajos de LH y FSH. Esto ocasiona un **fallo en la pubertad e infertilidad** (ver figura debajo). Esto significa que:

- en hombres: 1) los testículos no crecen 2) no se produce testosterona en cantidades normales y 3) el esperma no se desarrolla.
- en mujeres: 1) aunque los óvulos están presentes no se desarrollan o crecen y no son liberados (ovulación) 2) los estrógenos y la progesterona no son producidos, y 3) no aparecen periodos menstruales (sangrado).



Estos problemas están casi siempre presentes al nacimiento (llamado congénito). Sin embargo, el diagnóstico se hace con frecuencia durante la adolescencia o principio de la edad adulta cuando no se inicia la pubertad. Notablemente, **esta enfermedad es tratable. En la mayoría de los casos requiere sustitución hormonal de por vida & atención continuada.**

¿A quién afecta el HHC y cómo se diagnostica?



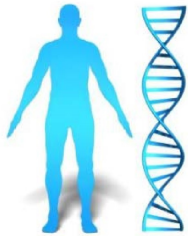
¿A quién afecta el HHC?

Afecta tanto a hombres como a mujeres. El HHC es más frecuentemente diagnosticado en hombres. La razón de esto no está clara. Puede ser porque muchas mujeres afectas van al ginecólogo y se les receta la « píldora » anticonceptiva para tener menstruaciones regulares, y pueden no obtener un diagnóstico claro. Algunos pacientes no logran nunca un diagnóstico exacto y pueden no ver nunca un especialista para la deficiencia de GnRH.

¿Cuántas personas hay afectadas?

El HHC es raro, por lo que es difícil realizar un cálculo preciso. Creemos que el HHC ocurre en alrededor de 1 de cada 4.000 a 10.000 personas. Esto significa que el número total de pacientes con HHC en Europa (alrededor de 74.000) llenaría el estadio Olímpico de Berlín, Alemania.

¿El HHC es heredado?



El HHC puede ser hereditario. Esto significa que **puede ser transmitido** a través de las generaciones y dentro de las familias. En muchos casos, no hay historia familiar aparente. Una causa genética puede ser identificada en alrededor de la mitad (50%) de las ocasiones. Se sigue investigando y queda más por descubrir sobre las causas genéticas del HHC. En la mayoría de los casos es difícil para los profesionales sanitarios predecir de forma fiable y precisa si un paciente transmitirá el HHC a sus hijos.

La mitad de los pacientes tienen una causa genética conocida, y la otra mitad no



El HHC es complicado porque en algunos casos puede ser causado por una combinación de dos o más cambios (mutaciones) en genes diferentes. Esto hace **complicado predecir si el HHC será transmitido a los hijos**. Para un gen, *ANOS1 (KAL1)*, es sencillo de predecir. Se necesita más investigación para entender mejor esto y mejorar el diagnóstico.

¿Cómo se diagnostica el HHC?

El HHC es difícil de diagnosticar. Hay un amplio margen en el momento normal de la pubertad. Esto hace muy difícil decidir si la pubertad es retrasada (pero normal) o si es un HHC y requiere tratamiento médico. Se necesitan citas regulares para seguir la progresión de la pubertad. Los pacientes siempre deben ser preguntados sobre un sentido del olfato defectuoso. Son signos que apuntan a HHC:



- **chicos** - no signos de pubertad a los 16 años con baja testosterona, LH & FSH.
- **chicas** - no desarrollo mamario a los 14-15 años y ausencia de periodo menstrual (sangrado) a los 16-17 años con bajos estrógenos, LH y FSH.
- **Se deben hacer otros tests** para asegurar que no haya otros problemas causando los bajos niveles hormonales. Los tests incluyen análisis de sangre y estudios de imagen (radiografías, ecografía & RM)

¿Cómo podría el HHC afectar mi salud y estilo de vida?

¿Existen signos tempranos para buscar?

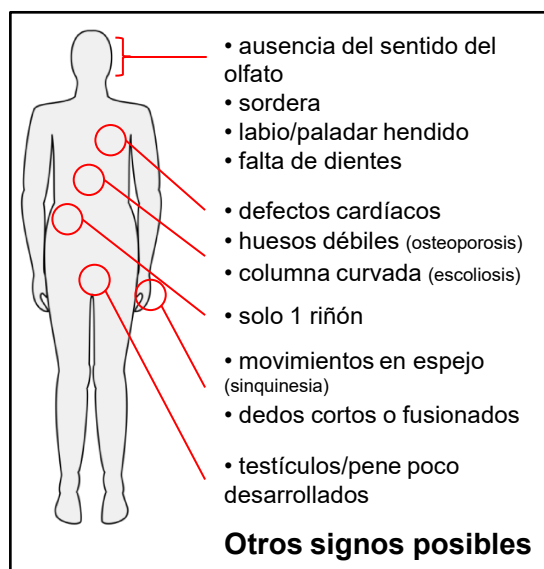
Para muchas personas no hay signos de HHC antes del fallo en la pubertad.

Algunos niños varones pueden mostrar signos sugestivos de HHC, **micropene o testículos no descendidos** (criptorquidismo).

El micropene puede ser tratado en la infancia / niñez con tratamiento hormonal.

Los testículos no descendidos deberían ser corregidos mediante cirugía de forma precoz en los primeros años de vida para ayudar a la fertilidad futura.

Hay signos adicionales, no debidos al HHC, que aparecen en algunos pacientes pero no en todos.



¿Cómo afectaría a alguien la ausencia de pubertad?

No tener la pubertad al mismo tiempo que los compañeros **puede ser muy estresante y algunas veces traumático**. Este puede ser un problema importante para algunos pacientes con HHC. El impacto puede ser severo en algunos casos aunque variará de una persona a otra. Los años de la adolescencia pueden ser difíciles para los adolescentes que inician la pubertad en el momento normal, pero no atravesar la pubertad y ser dejado atrás por el grupo de compañeros puede derivar en potenciales cuestiones como:

- baja autoestima, poca confianza
- ansiedad, depresión
- timidez, dificultad para interactuar con compañeros
- pobre imagen corporal

Un sentido anormal del olfato puede afectar tu sentido del gusto y disfrute de la comida. Las personas pueden no ser capaces de detectar gas (o cuando los alimentos se deterioran). Algunos pueden estar preocupados por el olor corporal.

¿Qué puedes hacer?

Por lo general, esto puede ser superado. El asesoramiento y terapia psicológicos pueden ser útiles.

1. **habla con tu profesional sanitario** - ellos pueden no darse cuenta de que estás pasando por un momento difícil. Ellos te pueden ayudar a encontrar asesoramiento y apoyo.
2. **conecta con otros pacientes** - usar grupos online (Facebook, RareConnect.org) y grupos de apoyo presencial puede ser muy útil. Son sitios donde los pacientes pueden hablar de los asuntos que son importantes para ellos. Los otros pacientes entienden cómo es vivir el día a día con HHC y pueden proporcionar consejo práctico y apoyo.

¿Qué deberías hacer para estar sano?

Tener HHC no debería acortar tu vida. Hay cosas que puedes hacer para permanecer sano



- tener atención sanitaria continua y consultas
- tomar tu tratamiento como está prescrito
- comer una dieta sana
- hacer ejercicio regularmente
- no fumar tabaco

¿Qué tratamientos hay disponibles para el HHC?



¿El HHC es curable?

Actualmente **no existe cura para el HHC**. Es muy difícil curar un trastorno congénito (genético). Hay investigaciones en marcha para ver si podemos restaurar la producción de GnRH por el hipotálamo. Esta investigación está todavía en un estadio muy temprana pero se espera que esto sea posible en el futuro.

¿Hay tratamientos disponibles para el HHC?

Hay tratamientos disponibles para desarrollar los signos externos de la pubertad -como crecimiento de la barba en los hombres o desarrollo mamario en las mujeres-. También hay tratamientos hormonales especiales para ayudar a desarrollar la fertilidad en la mayoría de los casos.



hombres: **Testosterona** (gel de aplicación cutánea o inyecciones) es el tratamiento más común para desarrollar los signos de la pubertad. El tratamiento induce el crecimiento, engrosamiento de la voz, crecimiento del pene, e impulso sexual (libido) - pero no la fertilidad.



mujeres: Estrógenos a dosis bajas (parche o píldoras) inducen el crecimiento y ayudan a desarrollar las mamas, el impulso sexual (libido) y la figura femenina, combinados con progesterona provocan periodos menstruales regulares (sangrados) - pero no la fertilidad.

Cuando se inicia el tratamiento por primera vez, **el ajuste de dosis es gradual**. Esto puede ser frustrante para algunas personas que podrían esperar resultados rápidos. Sin embargo, es importante para maximizar el crecimiento (y el desarrollo mamario en mujeres).

Unas pocas personas con HHC se recuperan tras el tratamiento y pueden producir niveles hormonales normales. A esto se le llama « una reversión ». Las razones de esto no son comprendidas y no somos capaces de predecir quién va a tener esta reversión. **Esta recuperación no siempre perdura. Por eso es importante ser seguido de cerca por un profesional sanitario.**

Alrededor de 1 de cada 10 (10%) pacientes con HHC tiene una reversión

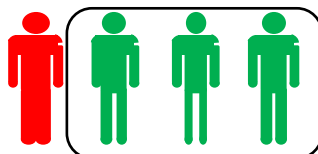


¿Puede una persona con HHC llegar a ser fértil?

Sí, el **HHC es una forma tratable de infertilidad**. La mayoría de las personas con HHC - pero no todas - pueden llegar a ser fértiles con **tratamiento hormonal especializado**.

- el tratamiento especializado puede ser o bien inyecciones varios días a la semana o llevar una bomba portátil dispensadora de GnRH (como la usada para la diabetes)
- el tratamiento para la fertilidad requiere atención por especialistas experimentados (**endocrinólogos reproductivos**)
- a veces (pero no siempre) se necesita reproducción asistida, como fecundación *in vitro* (FIV).

Fertilidad: Globalmente, 3 de cada 4 pacientes (75%) tienen éxito



hombres: se puede tardar hasta 2 años en desarrollar esperma

mujeres: en algunos casos se consigue la fertilidad en unos pocos meses

Puntos clave y resumen

¿Existe algún riesgo si el HHC no es tratado?

Aunque la testosterona y los estrógenos no son hormonas esenciales para la vida, su ausencia (o déficit) puede afectar seriamente la **salud, función sexual y calidad de vida**.

En hombres & mujeres

- riesgo aumentado de **baja densidad ósea (osteoporosis)** – esto significa que los huesos son débiles y hay un riesgo de fracturas mayor de lo normal. Si el HHC no es tratado, la osteoporosis puede afectar a una persona a cualquier edad. Algunas personas con HHC requieren tratamiento extra para la osteoporosis.
- **la disminución de la función y deseo sexual** es el resultado de los bajos niveles hormonales
- **la fatiga, ánimo decaído y depresión** son comunes en pacientes sin tratamiento

Los hombres sin tratamiento tienen también más riesgo de tener problemas metabólicos como pre-diabetes o diabetes. **Estos riesgos pueden ser reducidos permaneciendo en tratamiento.**

Puntos clave:

- el HHC es una enfermedad rara causada por deficiencia de GnRH
- el HHC resulta en ausencia de pubertad e infertilidad
- el HHC no debería acortar tu vida
- el HHC es difícil de diagnosticar
- muchas personas no son diagnosticadas hasta el final de la adolescencia o inicio de la edad adulta
- a diferencia de muchas enfermedades raras, existen tratamientos disponibles
- necesitas tratamiento de por vida y consultas regulares con tu médico
- habla con tu médico sobre opciones de tratamiento para decidir qué es mejor para ti
- suspender el tratamiento tiene consecuencias negativas sobre tu salud y bienestar
- la fertilidad es posible en la mayoría de los casos con tratamiento hormonal especial
- puedes transmitir el HHC a tus hijos, por lo que se recomienda consejo genético
- el HHC es psicológicamente difícil para algunas personas
- puedes encontrar apoyo en tus profesionales sanitarios y grupos de pacientes



Referencia útil

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

Páginas web útiles

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/>