



(Serbian)

## Šta bi trebalo da znate o kongenitalnom hipogonadotropnom hipogonadizmu (KHH) & Kalmanovom sindromu (KS)

### Šta je KHH?

KHH nastaje usled nedostatka GnRH (gonadotropin oslobađajućeg hormona). Ukoliko istovremeno postoji i gubitak osećaja mirisa (anosmija), radi se o olfakto-genitalnom sindromu ili Kalmanovom sindromu (KS). Ova oboljenja se na isti način dijagnostikuju i leče.

### Kakva je uloga GnRH?

GnRH je hormon neophodan za polni razvoj, pubertet i fertilitet.

1. GnRH se oslobađa iz neurona hipotalamusa (deo mozga koji kontroliše neke od telesnih funkcija).
2. GnRH deluje direktno na hipofizu (žlezda u mozgu veličine graška, smeštena blizu hipotalamusa) da oslobodi dva hormona: luteinizirajući hormon (LH) & folikulostimulirajući hormon (FSH).
3. LH & FSH su važni za pubertet i reproduktivnu funkciju
  - kod muškaraca: LH & FSH stimulišu testise da stvaraju testosteron i spermu
  - kod žena: LH & FSH stimulišu jajnike da stvaraju estrogen & progesteron koji su važni za reprodukciju.

### Šta se dešava ukoliko nema GnRH?

Potpuni ili delimični nedostatak GnRH dovodi do nedostatka ili veoma niskih koncentracija LH i FSH. Ovo za posledicu ima **izostanak puberteta i neplodnost** (vidi grafikon ispod). To znači da:

- kod muškaraca: 1) testisi ne rastu, 2) testosteron se ne stvara u dovoljnoj količini, i 3) izostaje pojava sperme.
- kod žena: 1) jajne ćelije se ne razvijaju – iako su prisutne, one ne rastu i ne oslobađaju se (ovulacija), 2) estrogen i progesteron se ne stvaraju, i 3) nema menstrualnog krvarenja.

**Znaci izostanka puberteta kod adolescenata i mladih odraslih osoba**

**Male signs:**

- Piskav glas, nema rasta brade
- nedostatak mišićne mase
- oskudna telesna maljavost
- oskudna pubična maljavost, nerazvijene genitalije

**Female signs:**

- Izostanak ili slab porast dojki
- nerazvijena ženska figura
- oskudna pubična maljavost, nema menstrualnog krvarenja

Ovi problemi su gotovo uvek prisutni već na rođenju (nazivaju se kongenitalni) ali se dijagnoza često postavlja u adolescentnom periodu ili kod mladih odraslih osoba, kada ne dolazi do pojave puberteta. **Veoma je važno istaći da se ovo stanje može lečiti. Kod najvećeg broja pacijenata, potrebna je doživotna nadoknada hormona & ostala nega.**

## Kod koga se može javiti KHH i kako se postavlja dijagnoza?

### Kod koga se može javiti KHH?

I muškarci i žene mogu imati ovo oboljenje. KHH se znatno češće dijagnostikuje kod muškaraca. Razlog za to nije jasan. Moguće je da mnoge obolele žene posećuju ginekologa koji im prepisuje kontraceptivne pilule kako bi regulisale mesečni ciklus, bez prethodnog postavljanja jasne dijagnoze. Kod nekih pacijenata se nikada ne postavi tačna dijagnoza i oni nikada ne budu pregledani od strane specijaliste za deficit GnRH.



### Koliko ljudi je obolelo?

KHH je retko oboljenje, tako da to nije lako tačno proceniti. Smatramo da se KHH javlja kod 1 osobe na 4.000 do 10.000 osoba. To znači da ukupan broj pacijenata sa KHH u Evropi (oko 74.000) može da ispuni Olimpijski stadion u Berlinu, Nemačka.



### Da li se KHH nasleđuje?

KHH može da bude nasledno oboljenje. To znači da se može javiti u **nekoliko generacija** i unutar nekih porodica. U mnogim slučajevima nema jasne porodične istorije oboljenja. Genetski razlog može da se nađe kod oko polovine (50%) pacijenata. Istraživanja su u toku i u budućnosti će se otkriti genetski uzroci KHH. Lekari teško mogu tačno i precizno da predvide da li će se KHH preneti na decu pacijenata sa KHH.

Polovina pacijenata ima poznat genetski uzrok, polovina nema poznati genetski uzrok



KHH je složeno oboljenje jer u nekim slučajevima KHH može biti uzrokovan kombinacijom dva ili više mutacija različitih gena. Ova činjenica **otežava predviđanje da li će se KHH javiti i kod dece pacijenata**. Za jedan gen, *ANOS1 (KAL1)*, jednostavno je to predvideti. Dodatna ispitivanja su neophodna kako bi bolje razumeli ovo oboljenje i poboljšali njegovu dijagnostiku.

### Kako se postavlja dijagnoza KHH?

**Teško je postaviti dijagnozu KHH.** Veliki je opseg normalnog vremena početka puberteta. Ovo veoma otežava zapažanje da li se radi o kasnom pubertetu (ali normalnom), ili se radi o KHH te zahteva medicinski tretman. Redovne kontrole su neophodne kako bi se pratio razvoj puberteta. Pacijente treba uvek pitati o poremećaju osećaja mirisa. Znaci koji mogu da ukažu na KHH su:



- **dečaci** – na KHH ukazuje izostanak znakova puberteta u uzrastu od 16 godina, uz nizak nivo testosterona, LH & FSH.
- **devojčice** – na KHH ukazuje izostanak razvoja grudi u uzrastu 14-15 godina, izostanak menstrualnog krvarenja u uzrastu od 16-17 godina, uz nizak nivo estrogena, LH & FSH.
- **Moraju se uraditi dodatni testovi** kako bi se isključila druga oboljenja koja mogu dovesti do niskog nivoa hormona u krvi. Rade se analize krvi i snimanja (Rentgen, ultrazvuk & NMR)

## Kako KHH može uticati na moje zdravlje i stil života?

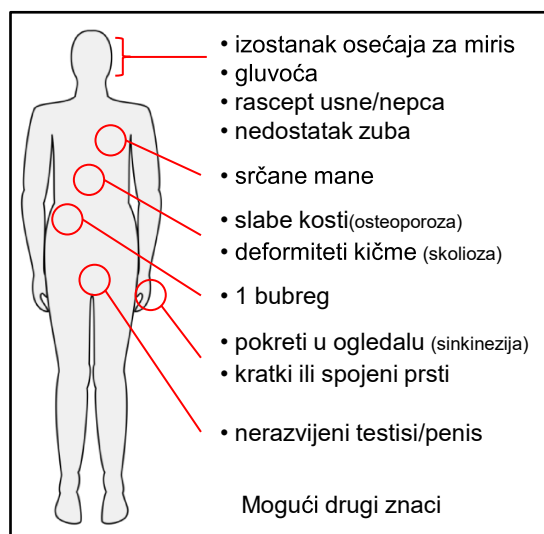
### Ima li nekih drugih ranih znakova koje treba potražiti?

Kod mnogih osoba nema drugih znakova KHH pre izostanka puberteta.

Neke bebe muškog pola mogu imati neke znakove koji ukazuju na KHH, **mikropenis ili nespuštene testise** (kriptorhidizam).

Mikropenis se može lečiti u detinjstvu hormonskom terapijom. Nespušteni testisi treba da budu operativno lečeni rano u prvoj godini života kako bi se očuvao fertilitet u budućnosti.

**Postoje i drugi pridruženi znaci (ne usled KHH) koji se mogu javiti kod nekih, ali ne kod svih pacijenata.**



### Kako može izostanak puberteta uticati na život?

Izostanak puberteta u vreme kada se kod vršnjaka pubertet javlja **može biti veoma stresno i ponekada traumatično iskustvo**. Ovo može biti najznačajniji problem kod nekih pacijenata sa KHH. Posledice mogu biti u nekim slučajevima teške mada mogu varirati od osobe do osobe. Vreme adolescencije može biti teško za tinejdžere koji u normalno vreme ulaze u pubertet, ali kroz pubertet ne prolaze kao i vršnjaci, kasne za njima što može za posledicu imati:

- nisko samopoštovanje, nepoverenje
- anksioznost, depresija
- stidljivost, teško uspostavljanje kontakta sa vršnjacima
- nezadovoljstvo izgledom

Izmenjen osećaj za miris može da utiče na vaš osećaj ukusa i uživanje u hrani. Pacijenti ne mogu da osećaju miris gasa (ili kada se hrana pokvari). Neki pacijenti su zabrinuti zbog mirisa tela.

### Šta možete uraditi?

Naposletku, ovo se sve može prevazići. Psihološko savetovanje i terapija mogu biti korisni.

1. **Pričajte sa svojim lekarom** – oni možda ne shvataju da vi imate problem. Oni vam mogu pomoći da dobijete savet i podršku.
2. **Povežite se sa drugim pacijentima** – korišćenje online grupa (Facebook, RareConnect.org) i grupe pacijenata mogu biti veoma korisne. To su mesta gde pacijenti mogu da pričaju o temama koje su im važne. Drugi pacijenti razumeju kako je živeti sa KHH svaki dan i mogu vam pružiti praktičan savet i podršku.

### Šta možete uraditi kako bi bili zdravi?

KHH ne treba da skрати vaš životni vek. Postoje stvari koje možete uraditi kako bi ostali zdravi



- redovno se kontrolisati kod lekara
- uzimati lekove kako je određeno
- hraniti se zdravo
- redovno se baviti fizičkom aktivnošću
- ne pušiti

## Kako se leči KHH?



### Da li je KHH izlečiva bolest?

U ovom trenutku, **ne postoji izlečenje KHH**. Veoma je teško izlečiti kongenitalni (genetski) poremećaj. Istraživanja su u toku sa ciljem da se obnovi stvaranje GnRH u hipotalamusu. Ova istraživanja su još u veoma ranoj fazi ali postoji nada da će to biti moguće u budućnosti.

### Ima li lekova za KHH?

**Postoje lekovi** koji omogućavaju pojavu znakova puberteta (kao što je rast brade kod muškaraca i razvoj dojki kod žena). Postoji takođe posebno hormonsko lečenje za razvoj fertiliteta kod većine pacijenata.

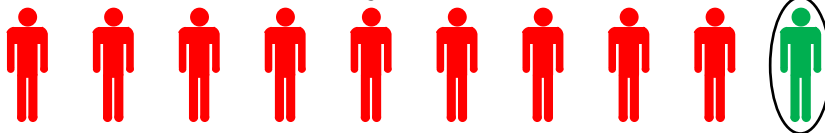


- kod muškaraca: **testosteron** (gel koji se primenjuje na kožu ili injekcije) je najčešći način lečenja kojim se razvijaju znaci puberteta. Lečenje dovodi do rasta, produbljivanja glasa, rasta brade, rasta penisa i seksualne funkcije – ali ne i fertiliteta.
- kod žena: nisko-dozni estrogen (pilula ili flaster) dovodi do rasta i omogućava razvoj grudi, libida i ženske figure, u kombinaciji sa progesteronom dovodi do redovnih mesečnih krvarenja, ali ne i fertiliteta.

Kada se započne lečenje, **postepeno se prilagođava doza leka**. Ovo može biti frustrirajuće za neke pacijente koji možda očekuju brze rezultate. Važno je da se omogući maksimalan rast (i razvoj grudi kod žena).

**Kod nekih osoba sa KHH može doći do oporavka nakon lečenja** i do normalizacije nivoa hormona. Ovo je označeno kao reverzija. Razlozi za oporavak nisu jasni i ne možemo predvideti kod koga će doći do ovog oporavka. **Oporavak ne traje uvek dugo. Iz tog razloga, važno je da postoji stalni medicinski nadzor i kontrole.**

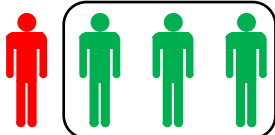
**Kod oko 1 od 10 (10%) pacijenata sa KHH dolazi do oporavka**



### Da li osoba sa KHH može da ima potomstvo?

Da, **KHH je uzrok infertiliteta koji se može lečiti**. Najveći broj pacijenata sa KHH, ali ne svi, mogu imati potomstvo nakon **specijalizovanog hormonskog lečenja**.

**Fertilitet: kod 3 od 4 pacijenta (75%) je uspešno**



muškarci: može biti potrebno i do 2 godine za razvoj sperme

žene: u nekim slučajevima, fertilitet se uspostavlja za nekoliko meseci

- Specijalizovano lečenje obuhvata ili hormonske injekcije nekoliko puta nedeljno ili nošenje portabilne GnRH pumpe (poput one koja se koristi u dijabetesu).
- u lečenju fertiliteta neophodno je učešće iskusnih specijalista (**reproduktivni endokrinolozi**)
- ponekad (ali ne uvek) neophodno je primeniti metodu asistiranog fertiliteta, kao što je *in vitro* fertilizacija (IVF).

## Ključne tačke i zaključak

---

### **Ima li nekih rizika ukoliko se KHH ne leči?**

Iako testosteron i estrogen nisu od vitalnog značaja, njihov nedostatak (ili deficit) može ozbiljno uticati na vaše **zdravlje, seksualnu funkciju i kvalitet života**.

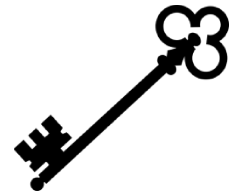
### Kod muškaraca & žena

- Povećan rizik za **manju koštanu gustinu (osteoporoza)** – ovo znači da su kosti slabe i povećan je rizik za pojavu fraktura. Ukoliko se KHH ne leči, osteoporoza može da se javi u svakom životnom dobu. Nekim pacijentima sa KHH je potrebna dodatna terapija za osteoporozu
- **Smanjena seksualna funkcija i želja** posledice su niskog nivoa hormona
- **Umor, malaksalost i depresija** su česti među pacijentima koji ne primaju terapiju

Muškarci koji se ne leče imaju povećan rizik i za pojavu metaboličkih problema, kao što su predijabetes ili dijabetes. **Ovi rizici se mogu smanjiti redovnom terapijom.**

### **Ključni zaključci:**

- KHH je retko oboljenje uzrokovano nedostatkom GnRH
- KHH dovodi do izostanka puberteta i infertiliteta
- KHH ne treba da skрати vaš životni vek
- KHH se teško dijagnostikuje
- kod mnogih pacijenata dijagnoza se postavlja tek u kasnoj adolescenciji ili ranom odraslom dobu
- za razliku od mnogih retkih bolesti, ovo oboljenje se može lečiti
- potrebno vam je doživotno lečenje i redovne kontrole kod vašeg lekara
- razgovarajte sa vašim lekarom o terapijskim opcijama kako bi se donela odluka koja je za vas najbolja
- prekid terapije ima negativne posledice po vaše zdravlje i kvalitet života
- fertilitet je moguć u mnogim slučajevima uz specijalno hormonsko lečenje
- možete preneti KHH vašoj deci, tako da se preporučuje genetsko savetovanje
- KHH predstavlja psihološki problem nekim ljudima
- možete dobiti podršku od vašeg lekara i grupa pacijenata



### **Korisne reference**

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

### **Korisni vebajstovi**

[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/>