

Vigtig viden om medfødt hypogonadotrop hypogonadisme (MHH) & Kallmanns syndrom (KS)

Hvad er MHH?

MHH skyldes mangel på hormonet **GnRH** (gonadotropin-frigivende hormon). Kombineret med manglende lugtesans (anosmi) kaldes det for olfacto-genitalt syndrom eller Kallmanns syndrom (KS). MHH og KS. Alle disse former diagnosticeres og behandles på samme måde.

Hvad gør GnRH?

GnRH er et essentielt hormon af betydning for kønslig udvikling, pubertet og fertilitet.

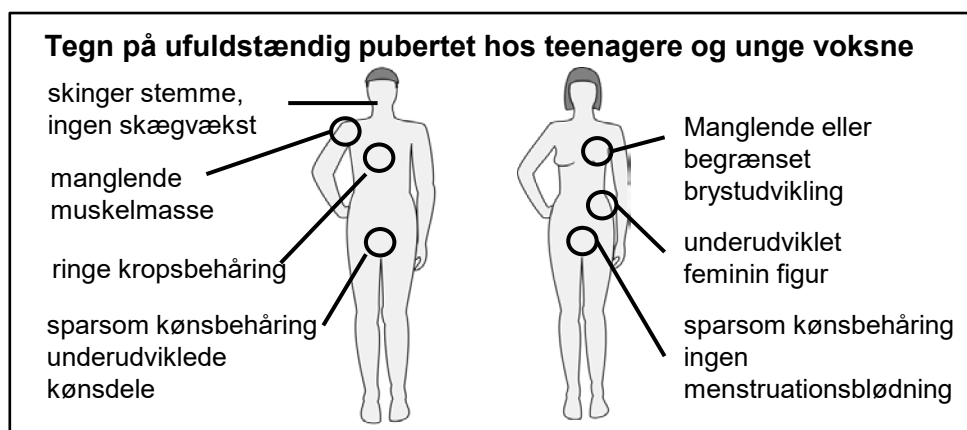
1. GnRH frigives fra hypothalamus, som er et lille område i hjernen, der styrer en række kropsfunktioner.
2. GnRH virker direkte på hypofysen (kirtel lige under hjernen på størrelse med en ært) og frigiver to hormoner: luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH).
3. LH & FSH er vigtige for puberteten og er en forudsætning for fertilitet
 - hos mænd: LH & FSH stimulerer testiklernes produktion af testosteron og sæd
 - hos kvinder: LH & FSH stimulerer æggstokkenes ægmodning og produktion af østrogen & progesteron, som er vigtige for fertilitet.

Hvad sker der, hvis der mangler GnRH?

Hel eller delvis GnRH-mangel resulterer i manglende eller meget lave niveauer af LH og FSH i blodbanen. Det resulterer i **i udebleven pubertet og i barnløshed** (se figuren nedenfor).

Det betyder følgende:

- hos mænd: 1) testiklerne vokser ikke, 2) der produceres ikke testosteron, 3) der dannes ingen sæd.
- hos kvinder: 1) der dannes ingen æg - selvom der er æg, vokser de ikke og der er ingen ægløsning (ovulation), 2) østrogen og progesteron dannes ikke og 3) der er ingen menstruationsperiode (blødning).



Disse problemer er næsten altid medfødte, men diagnosen stilles oftest først i teenageårene eller de tidlige voksenår når puberteten ikke er startet. **Men tilstanden kan behandles. I de fleste tilfælde kræver den årelang hormon erstatning og løbende behandling.**

Hvem kan få MHH, og hvordan stilles diagnosen?

Hvem kan få MHH?

Både mænd og kvinder kan få MHH. MHH ses oftere hos mænd. Der er ingen entydig forklaring herpå. Det kan måske skyldes, at mange kvinder, som får stillet diagnosen, har fået recept på p-piller for at få regelmæssig menstruation uden nødvendigvis at få stillet en præcis diagnose først. Nogle patienter får aldrig stillet en præcis diagnose og undersøges aldrig af en specialist i GnRH-mangel.



Hvor mange får stillet diagnosen?

MHH er sjælden og et nøjagtigt antal er svært at angive. Efter vores opfattelse forekommer MHH hos ca. 1 ud af 4.000 til 10.000 mennesker. Det vil sige, at det samlede antal patienter med MHH i Europa (ca. 74.000) kan fylde hele det olympiske stadion i Berlin.



Er MHH arvelig?

MHH kan være arvelig. Det betyder, at **det kan nedarves** i generationer og i samme familie. I visse tilfælde er der ingen direkte familiehistorik. Der kan i cirka halvdelen (50%) af tilfældene fastlægges en genetisk årsag. Der forskes løbende, og de genetiske årsager til MHH er endnu ikke fuldt afdækket. I de fleste tilfælde er det svært for lægen sikkert og præcist at forudsige, om en patient vil overføre MHH til sine børn.

For halvdelen af patienterne er den genetiske årsag kendt, for den anden halvdel er den ukendt



MHH er kompliceret, fordi i nogle tilfælde kan MHH forårsages af en kombination af to eller flere forandringer (mutationer) i forskellige gener. Det gør det **vanskeligt at forudsige, om MHH overføres til børn**. For et enkelt gens vedkommende, *ANOS1 (KAL1)* er det imidlertid let at forudsige. Der er behov for yderligere forskning for bedre at kunne forstå og forbedre diagnosticeringen.

Hvordan stilles MHH-diagnosen?

Det er svært at diagnosticere MHH. Timing af normal pubertet varierer en del. Det gør det svært at afgøre, om puberteten er forsinket (men normal), eller om der er tale om MHH og derfor kræves medicinsk behandling. Der kræves løbende undersøgelser for at følge pubertetsudviklingen. Patienter bør altid udspørges om de har nedsat eller defekt lugtesans. Tegn der peger på MHH:



- **dreng** - ingen tegn på pubertet ved 16 års alderen med lavt testosteron, LH & FSH er tegn på MHH.

- **piger** - ingen brystudvikling ved 14-15 års alderen og ingen menstruationer (blødning) ved 16-17 års alderen med lavt østrogen, LH & FSH er tegn på MHH.

- **Der skal udføres yderligere tests** for at sikre, at der ikke er andre årsager til lavt hormonniveau. Disse tests omfatter blodprøver og billeddiagnostisk undersøgelse (røntgen, ultralyd og MR-skanning)

Hvordan kan MHH påvirke mit helbred og min livsstil?

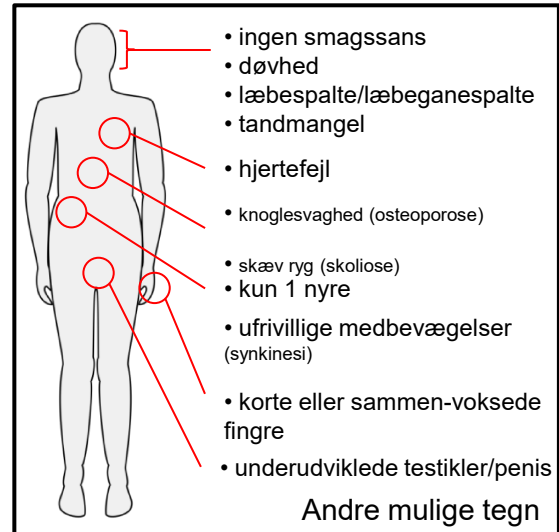
Er der tidlige tegn, man skal holde øje med?

Hos mange mennesker er der ingen tegn på MHH, før puberteten udebliver.

Nogle drengebørn kan vise tegn på MHH, **mikropenis og ikke-nedsunkne testikler** (kryptorkisme).

Mikropenis kan behandles i spædbarnsalderen / barndommen med hormoner. Ikke-nedsunkne testikler skal behandles kirurgisk tidligt i de første leveår for at afhjælpe fremtidig fertilitet.

Der er andre tegn, der ikke skyldes CHH, som ses hos nogle men ikke alle patienter.



Hvordan påvirkes man af udebleven pubertet?

Er man ikke gået i puberteten på samme tid som sine jævnaldrende, **kan det være meget stressende og til tider traumatisk**. Dette kan være et meget stort problem for nogle MHH-patienter. Påvirkningen kan i visse tilfælde være kraftig, dog kan det variere fra person til person. Teenageårene kan være svære for alle teenagere, selv hvis man kommer i puberteten til normal tid. Men kommer man ikke i puberteten og bliver man overhalet af sine jævnaldrende, kan det føre til potentielle problemer såsom:

- lavt selvværd, lav selvtillid
- generthed, problemer med interaktion med jævnaldrende
- angst, depression
- ringe kropsbevidsthed

An abnorm lugesans kan påvirke din evne til at smage og nyde mad. Folk kan ikke lugte gas, eller når mad er fordærvet. Nogle kan være bekymret hvis de ikke bemærker egen kropslugt.

Hvad kan du gøre?

Samlet set kan disse problemer løses. Psykologisk vejledning og behandling kan være nyttig. **tal med din læge** - vedkommende ved måske ikke, at du går og har det svært. Lægen kan hjælpe med at finde frem til hjælp og støtte.

1. **kom i kontakt med andre patienter** - online grupper (Facebook, RareConnect.org) og direkte støttegruppemøder kan være nyttige. Dette er steder, hvor patienter kan tale om de problemer, der er vigtige for dem. De andre patienter ved godt, hvad det vil sige at leve dagligt med MHH og kan give praktisk råd og støtte.

Hvad skal du gøre for at holde dig sund og rask?

MHH medfører ikke kortere levetid. Der er ting, du kan gøre for at holde dig rask



- Regelmæssige besøg hos lægen
- følg den behandling, lægen har ordineret
- spis sundt
- dyrk regelmæssig motion
- undgå rygning

Hvilken behandling findes der for MHH?



Kan MHH helbredes?

I øjeblikket **kan MHH ikke helbredes**. Det er meget svært at behandle en medfødt (genetisk) sygdom. Der forskes løbende i at prøve at gendanne GnRH-produktionen fra hypothalamus. Forskningen er foreløbig i et tidligt stadie, men man håber, at det i fremtiden bliver muligt.

Findes der nogen behandling for MHH?

Der findes **behandling** af de ydre pubertetstegn såsom skægvækst hos mænd og brystudvikling hos kvinder. Der findes også særlige hormonbehandlinger, som kan hjælpe med at udvikle fertilitet i de fleste tilfælde.

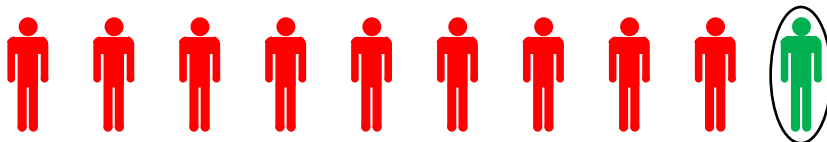


- hos mænd: **testosteron** (gel, som påføres huden, piller eller indsprøjtninger) er den mest almindelige behandling for at udvikle pubertetstegn. Behandlingen fremmer vækst, en dybere stemme, skægvækst, penisvækst og seksualfunktion, men ikke fertilitet.
- hos kvinder: lavdosis østrogen (piller eller plastre) fremmer vækst og understøtter brystudvikling og en kvindelig figur. **Kombineret** med progesteron giver det regelmæssig menstruation (blødning), men påvirker ikke fertiliteten

Når behandlingen først er startet, **reguleres dosis gradvist**. Det kan være frustrerende for nogle, men det er vigtigt at maksimere væksten (og brystudviklingen hos kvinder)

Nogle få personer med MHH kommer sig efter behandlingen og kan producere hormon på et normalt niveau. Hormonproduktion vender dermed tilbage. Årsagerne kendes ikke, og vi kan ikke forudsige hos hvem, at hormonproduktionen vender tilbage. **Det er ikke altid, at det holder.** Derfor skal patienterne følges tæt af en læge.

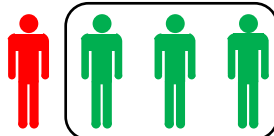
Hos omkring 1 ud af 10 (10%) patienter med MHH vender hormonproduktionen tilbage



Kan en person med MHH blive fertil?

Ja, **barnløshed som følge af MHH kan behandles**. De fleste, men ikke alle, med MHH kan blive fertile med en **særlig hormonbehandling**.

Fertilitet: Samlet set lykkes det for 3 ud af 4 patienter (75%)



mænd: det kan tage op til 2 år at opnå sædproduktion

kvinder: i visse tilfælde opnås fertilitet allerede efter få måneder

- den særlige behandling kan enten være hormonindsprøjtninger flere gange om ugen eller at bære en GnRH-pumpe (tilsvarende den som diabetespatienter bruger).
- fertilitetsbehandling forudsætter behandling af en erfaren specialist (**endokrinolog med speciale i forplantning**)
- til tider (men ikke altid) er assisteret befrugtning nødvendig, såsom *in vitro* fertilisering (IVF).

Centrale punkter og sammenfatning

Er der risiko ved ikke at behandle MHH?

Testosteron og østrogen er ikke vitale hormoner for dit liv, men ved hel eller delvis mangel kan det have alvorlige indvirkning på **helbredet, seksualfunktionen og livskvaliteten**.

Hos mænd og kvinder

- større risiko for **knogleskørhed (osteoporose)** – det betyder, at knoglerne er svage og at der er en større risiko for brud end normalt. Behandles MHH ikke, kan osteoporose påvirke alle uanset alder. Nogle mennesker med MHH skal have ekstra behandling for osteoporose
- **reduceret seksualfunktion og -lyst** skyldes lavt hormonniveau
- **træthed, tristhed og depression** er normalt hos behandlede patienter

Mænd, der ikke behandles, har også større risiko for at få problemer med stofskiftet såsom diabetes eller forstadier til diabetes. **Disse risici kan reduceres ved at fortsætte behandlingen.**

Centrale punkter:

- MHH er en sjælden sygdom forårsaget af GnRH-mangel
- MHH fører til manglende pubertet og til barnløshed
- MHH medfører ikke kortere levetid.
- Det er svært at diagnosticere MHH.
- mange mennesker får ikke nogen diagnose før i de sene teenageår eller tidlig voksenalder
- modsat mange sjældne sygdomme er der forskellige behandlingsmuligheder
- du skal behandles hele livet og regelmæssigt gå til lægen
- tal med din læge om hvilke behandlingsmuligheder, der passer bedst til dig
- stopper du behandlingen, kan det have negative konsekvenser for dit helbred og velvære
- fertilitet er mulig i de fleste tilfælde ved hjælp af hormonbehandling
- du kan overføre MHH til dine børn, så genetisk vejledning anbefales
- MHH er en psykologisk udfordring for nogle mennesker
- du kan få hjælp hos lægen og patientgrupper



Nyttige referencer

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

Nyttige websteder

http://www.gnrhnetwork.eu/hhn_home/hhn-patients_families_gnrh_deficiency_kallmann_syndrome/hhn-onlinesupportgroups.htm

<https://www.rareconnect.org/en/community/kallmann-syndrome>

<https://www.facebook.com/KallmannSyndrome/>