

## :: Σύνδρομο Kallmann

Αριθμός Orphanet: 478

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Kallmann (KS) είναι μια αναπτυξιακή γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό συγγενούς υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (CHH) λόγω ανεπάρκειας της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), και ανοσμία ή υποσμία (με υποπλασία ή απλασία των οσφρητικών βολβών). Ο επιπολασμός εκτιμάται σε 1 / 8.000 στους άνδρες και 1 / 40.000 στις γυναίκες, αλλά πιθανόν να υποεκτιμάται. Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κατά την εφηβεία, λόγω απουσίας σεξουαλικής ωρίμανσης, ενώ η υποψία για το KS μπορεί επίσης να υπάρξει στην παιδική ηλικία σε αγόρια με κρυπορχία, μικρό πέος ή συναφή σημεία που δεν συνδέονται με την αναπαραγωγή. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι η απουσία ανάπτυξης πλήρους, αυτόματης εφηβείας και η μερική ή ολική μείωση της αίσθησης της όσφρησης (ανοσμία) και στα δύο φύλα. Ενήλικοι άντρες χωρίς θεραπεία συνήθως εμφανίζουν μειωμένη οστική πυκνότητα καθώς και μυϊκή μάζα, μειωμένο όγκο όρχεων (<4 mL), στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη λίμπιντο και στειρότητα. Ενήλικες γυναίκες χωρίς θεραπεία βιώνουν σχεδόν πάντα πρωτοπαθή αμηνόρροια με απουσία, μικρή ή φυσιολογική ανάπτυξη των μαστών. Σπάνιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν ετερόπλευρη (περιστασιακά αμφοτερόπλευρη και θανατηφόρα κατά τη γέννηση) αγενεσία των νεφρών, βαρηκοΐα, λαγύχειλο ή λυκόστομα, αγενεσία οδόντων ή αμφίχειρη ταυτόχρονη κίνηση (bimanual synkinesis) που επιμένει πέρα από την παιδική ηλικία. Το KS προκαλείται από διαταραχή της ανάπτυξης του οσφρητικού συστήματος και διαταραχή της εμβρυϊκής μετανάστευσης των νευρώνων, που συνθέτουν την GnRH, από το οσφρητικό επιθήλιο στην υποθαλαμική περιοχή του εγκεφάλου. Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιπτώσεων είναι σποραδικές, αλλά έχουν περιγραφεί και οικογενείς μορφές. Αιτιολογικά γονίδια είναι :το *KAL1* (Χρ22.32) στη φυλοσύνδετη μορφή, το *FGFR1* (περιοχή 8p12), το *FGF8* (10q25-q26), το *CHD7* (8q12.2) και το *SOX10* (22q13.1) στη AD μορφή και το *PROKR2* (20p12.3) και *PROK2* (3p21.1), τόσο στην AR όσο και στις ολιγογονιδιακές μορφές. Περισσότερα στοιχεία χρειάζονται για να προσδιοριστεί αν άλλα γονίδια (πχ *SEMA3A*), που θεωρείται ότι εμπλέκονται στο KS, είναι όντως αιτιολογικά. Οι διαγνωστικές μέθοδοι αποτελούνται από την εκτίμηση των ορμονών (στεροειδή του φύλου, πεπτιδία των γονάδων και γοναδοτροπίνες υπόφυσης), καθώς και την εκτίμηση της αίσθησης της όσφρησης (μέτρηση της όσφρησης/olfactometry). Η μορφολογική ανάλυση των οσφρητικών βολβών με MRI μπορεί να είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά. Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να εντοπίσει την μετάλλαξη που προκαλεί την νόσο και είναι υποχρεωτικός πριν από την έναρξη της θεραπείας υπογονιμότητας. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την μεμονωμένη συγγενή ανεπάρκεια των γοναδοτροπινών και το σύνδρομο CHARGE (δείτε αυτούς τους όρους). Σε ένα οικογενές πλαίσιο μεταλλάξεων που αφορούν το *FGFR1*, το *FGF8*, το *KAL1*, ή το *CHD7*, οι ανωμαλίες των οστών, το λυκόστομα / λαγύχειλος, η αγενεσία νεφρών ή πολλαπλές αναπτυξιακές ανωμαλίες μπορεί να βρεθούν στο εμβρυϊκό υπερηχογράφημα. Η γενετική συμβουλευτική πρέπει να προσαρμοστεί σε κάθε οικογένεια, λαμβάνοντας υπόψη το τρόπο



Βρείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια στο [www.orpha.net](http://www.orpha.net) 1

κληρονομικότητας (AD / AR, φυλοσύνδετος, ή πιθανόν ολιγογονιδιακός) και την μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια, καθώς και την πιθανότητα, σποραδικών περιπτώσεων, νέων μεταλλάξεων. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης χρησιμοποιείται για να επάγει την εφηβεία και αργότερα, τη γονιμότητα. Στους άνδρες για να επιτευχθεί κανονική αρρενοποίηση και αυξημένος όγκος των όρχεων, χρησιμοποιούνται συνήθως εστέρες τεστοστερόνης, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται ενέσεις ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) σε συνδυασμό με την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) ή σε μονοθεραπεία. Στους ενήλικες είναι υποχρεωτική για την διέγερση της σπερματογένεσης η συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Στις γυναίκες, τα οιστρογόνα χορηγούνται για να επάγουν την ανάπτυξη των μαστών και των γεννητικών οργάνων μαζί με την προγεστίνη που χρησιμοποιείται για να εδραιωθεί ο κύκλος του ενδομητρίου. Η χορήγηση GnRH ή εξωγενών γοναδοτροπινών σε ώσεις χρησιμοποιούνται για την επαγωγή της ωοθυλακιογένεσης και της ωορρηξίας και ως εκ τούτου για την αποκατάσταση της γονιμότητας. Έως σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία για την ανοσμία. Το KS δεν είναι μια νόσος απειλητική για τη ζωή. Με την ορμονική θεραπεία, η εφηβική θηλαρχή ή η αρρενοποίηση εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς. Η γονιμότητα, όταν είναι επιθυμητή, επιτυγχάνεται στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά η κρυπορχία συμβαδίζει με πτωχή πρόγνωση στους άντρες.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Dr Jean-Pierre HARDELIN
- Pr Jacques YOUNG

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Κοσμά Κωνσταντίνα, MD. Κλινική Γενετίστρια
- Ελένη Μιχελακάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Ιούνιος 2013

Μετάφραση: Οκτώβριος 2014



Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.



Βρείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια στο [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

