



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hipogonadismo Hipogonadotrófico- Causas, Terapêutica e potencial de Reversibilidade

Carla Sofia de Campos Rosa

Abril'2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hipogonadismo Hipogonadotrófico- Causas, Terapêutica e potencial de Reversibilidade

Carla Sofia de Campos Rosa

Orientado por:

Dr. Joaquim Nunes

Abril'2018

RESUMO

O correto desenvolvimento e coordenação do eixo hipotálamo- hipófise-gónadas (HHG) é essencial à fertilidade. O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é uma doença rara em que existe uma perturbação do eixo por desregulação da libertação ou ação de GnRH, provocando uma falha no atingimento da puberdade e subsequente infertilidade. Quando à síndrome anterior se associam sintomas de anósmia ou hiposmia é diagnóstico de Síndrome de Kallmann (KS).

A lista de genes que têm sido implicados na patogénese molecular do HH congénito tem vindo a aumentar. Estes codificam neuropéptidos e proteínas envolvidas no desenvolvimento e migração dos neurónios GnRH, bem como pontos chave na transmissão de sinal ao longo do eixo. É proposto um modelo de oligogenidade no qual as diversas mutações em vez de contribuírem para um fenótipo mais grave, originassem fenótipos de penetrância variável. Entre os principais genes identificados estão ANOS1, FGFR-1/FGF8, PROKR2/PROK2, KISS1R e TAC3/TACR3.

O tratamento destes doentes deve ser direcionado conforme a fase da vida do indivíduo e conforme o desejo de procriar. Na adolescência é essencial induzir a puberdade a fim de evitar complicações não exclusivas do sistema reprodutivo, na ausência de hormonas esteróides sexuais. Na idade adulta a fertilidade é induzida pela estimulação do eixo reprodutor, com pulsos de GnRH ou tratamento com gonadotrofinas.

O aumento do número de casos reportados com reversibilidade de HH anteriormente documentado veio desafiar o dogma anterior de que esta condição seria permanente. A reversibilidade ocorre em ambos os sexos e parece ser mais frequente do que se previa anteriormente, ocorrendo em cerca de 10 a 15% dos casos, tendo sido documentados casos de deficiência grave de GnRH que abrigam mutações em *loci* de HH conhecidos. A reversibilidade desta condição sublinha a plasticidade do sistema neuroendócrino e sugere que seja necessária mais investigação.

Palavras-chave: hipogonadismo hipogonadotrófico, síndrome de Kallmann, gonadotrofinas, GnRH, eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, indução da puberdade, tratamento de infertilidade, reversibilidade.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

The correct development and coordination of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HHG) axis is essential to fertility. Hypogonadotrophic hypogonadism (HH) is a rare disease where exists a disturbance of the axis by deregulation of the release or action of GnRH, causing a failure to reach puberty and subsequent infertility. When the previous syndrome is associated with symptoms of anosmia or hyposmia is diagnostic of Kallmann syndrome (KS).

The list of genes that have been implicated in the molecular pathogenesis of congenital HH has been increasing. These encode neuropeptides and proteins involved in the development and migration of GnRH neurons, and some key points in signal transmission along the axis. An oligogenetic model is proposed where the various mutations, instead of contributing to a more severe phenotype, contributed to variable penetrance phenotypes. Among the major genes identified are ANOS1, FGFR-1 / FGF8, PROKR2 / PROK2, KISS1R and TAC3 / TACR3.

The treatment of these patients should be directed according to the stage of life of the individual and according to the desire to procreate. In adolescence it is essential to induce puberty in order to avoid non-exclusive complications of the reproductive system in the absence of sex steroid hormones. In adulthood, fertility is induced by stimulation of the reproductive axis, with GnRH pulses or treatment with gonadotrophins.

The increased number of reported cases with reversibility of HH previously documented challenged the previous dogma that this condition would be permanent. Reversibility occurs in both sexes and appears to be more frequent than previously predicted, occurring in about 10 to 15% of cases, with cases of severe GnRH deficiency harboring mutations in known HH loci being documented. The reversibility of this condition underlines the plasticity of the neuroendocrine system and suggests that more research is needed.

Keywords: hypogonadotrophic hypogonadism, Kallmann's syndrome, gonadotrophins, GnRH, hypothalamic-pituitary-gonad axis, puberty induction, infertility treatment, reversibility.

The Final Paper expresses the opinion of the author and not of the FML.

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS / DISCUSSÃO.....	11
1. GENES ENVOLVIDOS NO HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO... 11	
a. Genes envolvidos na migração dos neurónios GnRH.	12
b. Defeitos na síntese e secreção de GnRH	13
c. Resistência ao GnRH.....	14
2. TRATAMENTO	15
a. Infância	16
b. Adolescência e vida adulta	17
i. Indução da puberdade no sexo masculino	17
ii. Indução da puberdade no sexo feminino	18
iii. Indução da fertilidade masculina.....	19
iv. Indução da fertilidade feminina.....	22
3. REVERSIBILIDADE	24
CONCLUSÃO.....	26
AGRADECIMENTOS	28
BIBLIOGRAFIA	29
ANEXOS.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

- DNA: ácido desoxirribonucleico
- FGF: fator de crescimento dos fibroblastos
- FGFR: recetor do fator de crescimento dos fibroblastos
- FSH: hormona folículo-estimulante
- GnRH: hormona libertadora de gonadotrofinas
- GnRHR: receptor de hormona libertadora de gonadotrofinas
- hCG: hormona gonadotrofina coriónica humana
- HH: hipogonadismo hipogonadotrófico
- HHG: hipotálamo-hipófise-gónadas
- hMG: hormona gonadotrofina menopáusica humana
- KS: síndrome de Kallmann
- LH: hormona luteinizante
- TESE: extração testicular de espermatozóides

INTRODUÇÃO

A capacidade reprodutiva está envolta de uma complexidade ainda não totalmente esclarecida e doenças como o hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) ajudam-nos a decifrar processos essenciais da reprodução, emergindo desde logo a importância do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG).

O hipogonadismo hipogonadotrófico refere-se a um grupo de condições clínicas e achados laboratoriais que se caracteriza por concentrações inapropriadamente baixas de gonadotrofinas na presença de hipogonadismo. Quando ao fenótipo de HH se associa alterações olfativas como anósmia ou hiposmia denomina-se Síndrome de Kallmann (KS)^{1,2,3}.

Apesar de ser uma doença rara, o hipogonadismo hipogonadotrófico é a causa mais comum de deficiência de gonadotrofinas.

O HH é uma condição rara, com predominância no sexo masculino numa proporção de 3 a 5 homens para 1 mulher⁴. Segundo a ORPHANET, um endereço de internet onde estão reunidas informações atualizadas sobre doenças raras e medicamentos órfãos, a prevalência exata é desconhecida, mas ronda os 1/5000 (*ORPHA:174590*).

Dados relativos especificamente à síndrome de Kallmann apontam que a doença afeta 1:8000 homens e 1:40000 mulheres, mas pode ser subestimada (*ORPHA:478*). A maioria dos casos acontece de forma esporádica e sem causa hereditária identificada². Acredita-se ainda que dentro do HH congénito se atribua uma proporção de 40% de HH isolado e 60% à KS⁵.

Conforme o esquema ilustrativo do funcionamento do eixo HHG apresentado no anexo 1, o fator chave que regula o funcionamento do eixo HHG é a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), sendo a sua libertação crítica para o início da puberdade e maturação sexual subsequente⁶.

Os neurónios responsáveis pela síntese da GnRH são células neuroendócrinas atípicas porque têm a sua origem fora do sistema nervoso central, na placa olfativa. Só depois migram para o encéfalo durante o desenvolvimento embrionário⁴. Assim o desenvolvimento do sistema olfativo e dos neurónios GnRH está intimamente interligado, sendo modulado pelas mesmas moléculas e recetores celulares⁶.

A puberdade é uma fase de desenvolvimento major, caracterizada pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários e uma rápida aceleração da velocidade de crescimento.

Representa um período de transição entre a infância e a idade adulta, onde se atinge a capacidade reprodutiva⁷. O *setpoint* que marca o início da puberdade é a secreção pulsátil de GnRH no hipotálamo que leva à secreção de LH e FSH pela adenohipófise, estimulando o crescimento das gónadas, esteroidogénese e a gametogénese, culminando no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e finalmente na fertilidade do indivíduo⁸.

A produção de GnRH tem início numa fase muito precoce da vida fetal e mantém-se por um período breve de tempo após o nascimento. Como resultado, os níveis de gonadotrofinas alteram-se durante a vida fetal, a infância, a puberdade e a vida adulta, como nos mostra o gráfico apresentado no anexo 2.

No nascimento, quando as hormonas esteróides gestacionais deixam de estar presentes na circulação no recém-nascido, os níveis de FSH e LH sobem e têm um declínio diferente conforme o género. No sexo feminino verificam-se níveis mais altos e com um declínio entre os 2 e os 4 anos de idade, enquanto que no sexo masculino, esta janela só dura até aos 6 meses de idade⁹. Assim, até cerca dos 6 meses de vida o eixo HHG encontra-se ativo nos rapazes e podem ser encontrados testículos a produzir testosterona em resposta à estimulação das gonadotrofinas em circulação. Este fenómeno é conhecido como mini-puberdade^{6,10}.

Durante a infância os níveis séricos de gonadotrofinas permanecem baixos e só voltam a ser detetados no início da puberdade⁹.

No caso do sexo masculino, quando a deficiência de GnRH ocorre tardiamente na vida fetal ou cedo no período neonatal, faz com que não se dê o primeiro pico de GnRH nos primeiros 6 meses de vida. Neste grupo de indivíduos a incidência de criptorquidismo e micro-pénis é alta. Em crianças do sexo feminino não existem sinais clínicos que apontem para o diagnóstico na mini-puberdade⁴, por isso o diagnóstico tende a ser mais tardio.

A falha da secreção pulsátil de GnRH, dificuldades na sua ação ou interrupção da secreção de gonadotrofinas resultam em HH¹¹. Daqui advém a disfunção das gónadas que, apesar de conservarem o seu potencial funcional, não são corretamente estimuladas por existir uma perturbação do eixo HHG.

Deve suspeitar-se de HH congénito quando um adolescente não apresente sinais de puberdade (ou apresenta-os de forma parcial). Os caracteres sexuais secundários não estão desenvolvidos, sendo que no sexo masculino o desenvolvimento testicular encontra-se entre o estadio I e II de Tanner e no sexo feminino existe amenorreia primária e o

desenvolvimento mamário tipicamente está no estadio 1⁵. Os pelos púbicos e axilares estão frequentemente presentes, entre os estadios II e III de Tanner, uma vez que os androgénios supra-renais não são afetados.

Na maioria dos indivíduos, a puberdade acaba por se iniciar e é eventualmente completada, sendo esses casos definidos como atraso constitucional da puberdade ⁹. Em contraste, os indivíduos com HH congénito a puberdade nunca é iniciada. A ausência da ativação do eixo HHG faz com que, mais frequentemente a puberdade esteja completamente ausente, ou menos frequentemente, que seja iniciada e depois interrompida (puberdade parcial) ⁴. A distinção mais difícil de fazer nesta fase do desenvolvimento é entre estas duas entidades. Aqui o fator tempo é crítico. Tem vindo a ser sugerido que não se tratam de entidades clínicas totalmente distinguíveis, mas que são manifestações variáveis de um espectro comum⁵. Em famílias com deficiência isolada de GnRH, o atraso pubertário ocorre com maior frequência do que na população geral, sugerindo que atraso pubertário possa representar uma variação intermédia deste fenótipo⁵.

O HH pode ser de causa adquirida ou congénita, sendo que neste trabalho o maior enfoque será nas causas congénitas. As causas adquiridas podem derivar de lesões da hipófise, infiltrativas ou infecciosas, hiperprolactinemia, trauma cranioencefálico, radiação, exercício físico extenuante, distúrbios alimentares, stress extremo, abuso de álcool ou drogas ilícitas, doenças sistémicas como a hemocromatose, sarcoidose ou histiocitose X, fármacos com ação no sistema nervoso central, entre outros ^{10,7,2}.

No caso de se tratar uma causa congénita, esta resulta da falha da migração dos neurónios de GnRH, produção de GnRH ou resistência intrínseca à ação de GnRH, entre outros. Os avanços a nível da biologia molecular têm trazido novas informações dos determinantes genéticos do HH congénito.

Com este trabalho pretende-se apresentar uma revisão da literatura sobre as causas de origem congénita do HH, bem como o tratamento da infertilidade destes indivíduos e o potencial de reversibilidade desta síndrome.

METODOLOGIA

A informação recolhida para a realização desta revisão de literatura foi obtida através de uma pesquisa no NCBI, através do PubMed®, para artigos publicados na língua inglesa e portuguesa entre 2000 e 2017, utilizando as seguintes palavras chave: “hypogonadotropic hypogonadism”, “congenital hypogonadotropic hypogonadism” e “Kallmann syndrome”, dando preferência a revisões sistemáticas sobre o tema e as recomendações selecionadas pelo site como sendo os artigos com melhores correspondências.

Da pesquisa realizada entre novembro de 2017 e abril de 2018 resultaram:

- 3370 artigos utilizando as palavras chave “hypogonadotropic hypogonadism”.
- 263 artigos utilizando as palavras chave “congenital hypogonadotropic hypogonadism”.
- 186 artigos utilizando as palavras chave “Kallmann syndrome”.

Os critérios de exclusão incluíram datas anteriores ao ano 2000, a indisponibilidade de aceder ao artigo de forma gratuita com conta de estudante universitário da Universidade de Lisboa e os artigos para os quais o Abstract não incluía informação relevante sobre o tema do trabalho.

As listas de referências bibliográficas dos artigos revistos foram procuradas para artigos relevantes adicionais.

Conflito de Interesses: A autora não tem conflitos de interesse a declarar.

RESULTADOS / DISCUSSÃO

1. GENES ENVOLVIDOS NO HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Existe atualmente uma lista crescente de genes que têm sido implicados na patogénese molecular do HH congénito, destacando-se a heterogeneidade e complexidade genética desta condição. Já se identificaram mais de 31 *loci* associados a este distúrbio, 17 dos quais associam-se também à síndrome de Kallmann⁶. Estes genes codificam neuropéptidos e proteínas envolvidas no desenvolvimento e migração dos neurónios GnRH, bem como pontos chave na transmissão de sinal ao longo do eixo.

O aparecimento de novas técnicas de sequenciação genética em larga escala permitiu a sequenciação de vários genes, simultaneamente e em paralelo, aumentando fortemente as bases moleculares relacionadas a esta condição, possibilitando o aumento do número de diagnósticos moleculares de 30% para 50% dos casos¹². Apesar disso, as mutações em cada um dos genes identificados representam menos de 10% dos casos e a maioria dos mecanismos subjacentes ainda não estão totalmente caracterizados⁶.

O HH é considerado uma condição clínica rara e geneticamente heterogénea, podendo manifestar-se de forma esporádica ou ser herdado, como traço autossómico dominante, recessivo ou, no caso da síndrome de Kallmann, também ligado ao X.

Os fenótipos são extremamente variáveis entre os indivíduos portadores de uma mesma mutação, mesmo dentro da mesma família e até entre gémeos monozigóticos. Esta constatação levou a que fosse proposto um modelo de oligogenicidade, no qual as diversas mutações em vez de contribuírem para um fenótipo mais grave, originassem fenótipos de penetrância variável¹³.

A tabela apresentada no anexo 3 enuncia os principais genes identificados até à data, enumerando a proteína que codificam, a função da mesma, o tipo de transmissão genética e os achados clínicos observados em consequência da mutação.

As causas genéticas de HH congénito são diversas. Aqui são apresentadas conforme o local do eixo gonadotrófico em que participam.

a. Genes envolvidos na migração dos neurónios GnRH.

O desenvolvimento dos neurónios GnRH acontece de forma peculiar uma vez que se originam fora do sistema nervoso central, na placa olfativa e depois migram até ao hipotálamo. Esta rota fornece um vínculo entre o controlo central da reprodução e o olfato, ambos afetados na síndrome de Kallmann. Assim, genes que estejam de alguma forma envolvidos na migração destes neurónios, quando mutados, podem ser responsáveis HH, tanto na sua componente normósmica ou anósmica.

i. ANOS1

O primeiro gene a ser identificado como causa do KS foi o ANOS1, antigamente designado por KAL1. O ANOS1 está localizado em Xp22.31, é formado por 14 exões e codifica a anosmina-1, uma proteína de matriz extracelular que tem um papel fundamental no processo de migração dos neurónios olfativos e dos neurónios secretores de GnRH ^{7,12}. A anosmina-1 está envolvida na sinalização de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), pelo que só é expressa transitoriamente durante o desenvolvimento embrionário na membrana basal do bulbo olfatório, retina e rins, sendo essencial ao desenvolvimento axonal e à migração dos neurónios olfativos e secretores de GnRH.

Mutações neste gene são observados em aproximadamente 8 a 11% dos casos esporádicos e 14 a 50% dos casos familiares de síndrome de Kallmann ligada ao X, sendo que nestes casos não se verifica a deficiência de GnRH sem alterações olfatórias⁷, condicionando uma forma severa da doença com alta penetrância ¹². Como o gene está localizado na região pseudoautosómica do cromossoma X, as mutações do ANOS1 são encontradas exclusivamente em homens, podendo ser transmitidas por mulheres portadoras assintomáticas ⁷.

ii. FGFR-1/FGF8

O gene do receptor 1 para o fator de crescimento de fibroblastos, FGFR-1, é formado por 18 exões, e está localizado em 8p11.2. Sabe-se que o bom funcionamento deste receptor é essencial a migração normal dos neurónios GnRH, bem como a sua diferenciação e sobrevivência no hipotálamo. Está presente na placa nasal, durante o desenvolvimento do bulbo olfativo e nas rotas migratórias destes neurónios particulares. Mutações neste gene

podem causar defeitos isolados da migração dos neurónios GnRH, com ou sem afeção das células olfativas e consequentemente síndrome Kallmann ou HH isolado ^{7,12}.

Mutações deste gene têm sido encontradas com uma prevalência de 10 a 17% em doentes com HH, sendo que a maior parte foi encontrada em heterozigotia ⁷, e com aparente penetrância incompleta ¹². É ainda descrito a interação funcional entre o FGFR-1 e a anosmina-1, funcionando esta última como um co-ligante modulador do complexo FGF-FGFR-1, levando à amplificação da resposta ⁷.

O fator de crescimento de fibroblasto 8 (FGF-8) está implicado na etiologia do HH uma vez que mutações que resultem no decréscimo da afinidade de ligação do FGF-8 resultam em deficiência no desenvolvimento dos neurónios secretores de GnRH, num padrão de transmissão autossómico dominante. Mutações no FGF-8 estão ainda ligadas a malformações como fenda lábia e/ou palatina, agnésia dentária, defeitos ósseos e sindactilia ¹².

iii. Outros

Existem outros genes implicados no desenvolvimento e na migração dos neurónios GnRH como o gene PROKR2/PROK2 que apresentam um papel importante na neurogênese do bulbo olfatório. O gene NELF promove a formação de uma molécula guia durante a migração dos neurónios GnRH e o gene CHD7 relacionado com a síndrome CHARGE (coloboma, anomalias cardíacas, atresia das coanas, atraso do desenvolvimento, anomalias genitais e do ouvido). Por fim o gene HS6ST1 está envolvido na correção das rotas de migração destes neurónios, verificando-se uma estreita relação entre esta proteína e a anosmina-1 ^{6, 7,12}.

b. Defeitos na síntese e secreção de GnRH

i. KISS1R

O gene KISS1 codifica uma proteína, a Kisspeptina, que atua exclusivamente no seu receptor KISS1R/GPR54, sendo que em conjunto são considerados os mais potentes estimuladores da secreção de LH identificados até ao momento e os principais reguladores do eixo reprodutivo ^{7,12}. O gene KISS1R está localizado em 19p13.3 e codifica um receptor de membrana que é expresso à superfície dos neurónios secretores de GnRH, com maior expressão nos núcleos arqueado e anterovetral periventricular. As

mutações no gene KISS1R estabelecem-se como uma causa de HH congênito normósmico, sem outras condições clínicas associadas, com um perfil de transmissão autossômico recessivo. O fenótipo destes doentes varia desde hipogonadismo parcial a completo, com um perfil neuroendócrino com pulsos de amplitude baixa de LH, sugerindo ineficaz secreção de GnRH ⁷.

Trata-se de uma causa rara de HH isolado, apresentando uma frequência inferior a 5% em casos esporádicos (1,6%), contudo apresenta uma frequência de 20,8% em casos familiares ⁷.

ii. TAC3/TACR3

O gene TAC3 codifica a neurocinina B (NKB) que se liga ao seu receptor NK3R codificado pelo gene TACR3. Mutações nestes genes levam a uma deficiência gonadotrófica grave, mas ainda não estão esclarecidos os seus efeitos no eixo reprodutor. Todos os doentes com esta mutação apresentam micro-pênis, sugerindo a importância deste gene no desenvolvimento embrionário no funcionamento do eixo HHG ⁷. Verifica-se também nestes doentes altas taxas de reversibilidade do HH na vida adulta, que levanta a hipótese do papel mais ativo e fundamental da NKB durante o desenvolvimento embrionário e a mini-puberdade mas que a sua importância se vai atenuando ao longo da vida do indivíduo ¹³. Mutações no complexo NKB/NK3R são uma causa comum de HH, com uma frequência superior a 5% ⁷.

c. Resistência ao GnRH

i. GENE GnRHR

O gene GNRHR está localizado em 4q13 e codifica o receptor de membrana da GnRH. A ligação da GnRH ao seu receptor faz ativar diversas vias de transdução de sinal que promovem a secreção das gonadotrofinas LH e FSH. Mutações neste gene levam a HH isolado, apresentando uma transmissão autossômica recessiva, com uma frequência de 40% nos casos de herança familiar versus os 16,7% em casos esporádicos ^{7,12}. Em trabalhos recentes encontraram-se mutações que se comportam como recessivas e outras com um perfil de heterozigotia composta, com boa correlação genótipo-fenótipo, com HH completo versus parcial respetivamente ⁷.

2. TRATAMENTO

O hipogonadismo condiciona alterações em muitos sistemas e não só no reprodutor, exemplificando a complexidade da rede de interação do sistema endócrino. Com o tratamento adequado e contínuo, muitos dos efeitos a longo prazo podem ser minimizados, daí a adesão ao tratamento ser um dos fatores chave para o sucesso.

A ausência de hormonas esteróides sexuais é um dos fatores de risco para o aparecimento de osteoporose em doentes com HH e embora o tratamento melhore consideravelmente a densidade óssea, não é capaz de reverter totalmente este fenótipo ⁴. Outro dos efeitos a longo prazo do hipogonadismo incluem o risco aumentado de desenvolver problemas metabólicos, já tendo sido demonstrada a associação entre níveis baixos de testosterona e a síndrome metabólica, bem como o risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Curiosamente, até mesmo o hipogonadismo de curto prazo, como o resultante da pausa no tratamento durante 2 semanas, induz aumento das concentrações de insulina em jejum em homens jovens com HH congénito, o que sugere que a adesão ao tratamento é crucial na promoção da saúde metabólica ⁴.

Relativamente à abordagem do hipogonadismo secundário, importa realçar que é uma forma de infertilidade reversível, contrariamente ao hipogonadismo primário. Isto porque as gónadas são efetivamente funcionais, carecem é de estímulo para que consigam exercer a sua função¹⁴.

Assim a abordagem terapêutica será diferente conforme a fase do diagnóstico e do objetivo naquele momento, ou seja, se existe um foco na indução da puberdade, com apenas virilização ou estrogenização, ou tem a finalidade de se induzir a fertilidade paralelamente ^{6,4}.

É igualmente relevante reconhecer as implicações do tratamento da infertilidade em pacientes com HH congénito porque leva ao risco inevitável de transmissão dos genes mutados à geração seguinte, com percentagens de transmissão diferentes consoante o tipo de herança, seja esta autossómica dominante, recessiva ou ligada ao cromossoma X. Assim, o aconselhamento genético deve ser fornecido e os doentes devidamente informado dos riscos envolvidos na conceção, semelhante ao que acontece em outras doenças genéticas ⁶.

A tabela apresentada no anexo 4 resume as diferentes abordagens terapêuticas conforme a fase do desenvolvimento do indivíduo (infância, adolescência e adulto), bem como o tratamento e monitorização necessária no seguimento destes doentes.

a. Infância

Nos casos raros em que o diagnóstico é feito durante a primeira infância é possível iniciar tratamento nesta fase precoce, exclusivamente no sexo masculino quando existe criptorquidismo e micro-pénis¹⁴. A não descida dos testículos, particularmente se bilateral pode ter efeitos negativos no potencial de fertilidade destes indivíduo, por isso as recomendações atuais aconselham a correção cirúrgica até aos 6-12 meses de idade⁴. Os micro-pénis devem ser tratados com doses baixas de testosterona para induzir o crescimento do órgão. Neste tipo de tratamento não existe a preocupação do aparecimento de caracteres secundários devido à sua curta duração. Apesar disso podem acontecer ereções. No sexo feminino não se preconiza nenhum tratamento nesta fase.

As gonadotrofinas também podem ser usadas para tratar doentes com evidência de mini- puberdade ausente, provocando uma estimulação gonadal adicional. Sabe-se que o tratamento com FSH estimula a proliferação de células de Sertoli imaturas e a espermatogónias em homens com HH congénito antes da indução da puberdade. Adicionalmente, a terapia com gonadotrofinas neonatal pode aumentar as concentrações de testosterona intratesticulares sem medo de induzir a espermatogénese ou afetar negativamente o número de células de Sertoli (determinante importante na fertilidade), uma vez que estas não expressam o recetor de androgénios durante os primeiros 5 anos de vida⁴. Apesar dos estudos que envolvem a administração neonatal de gonadotrofinas apresentarem resultados promissores, têm muitas limitações, principalmente relativamente ao número de participantes, sendo por isso necessários novos estudos a fim de examinar a eficácia relativamente à fertilidade e possíveis efeitos secundário a longo prazo. Uma avaliação comparativa do tratamento com gonadotrofinas durante a adolescência versus idade adulta e os benefícios do tratamento prévio com andrógenos ou FSH antes da indução puberal ainda estão em consideração⁶.

b. Adolescência e vida adulta

Os objetivos do tratamento nesta fase passam pela indução da virilização ou estrogenização, com o objetivo de atingir uma função sexual normal, estimular o crescimento estatural e promover a saúde óssea. Adicionalmente, é nesta fase que devem ser abordadas as preocupações sobre a fertilidade no futuro e o bem-estar psicológico e emocional dos indivíduos^{4,1,15}.

Existem várias opções de tratamento, que incluem hormonas sexuais esteróides, gonadotrofinas ou administração pulsátil de GnRH^{16,17}. Aqui a escolha é feita consoante os objetivos do tratamento, isto é, para induzir e manter as características sexuais secundárias e/ou induzir a fertilidade. Apesar da seleção da terapêutica também se basear nas preferências do doente, quando a fertilidade não é um desejo imediato, a substituição hormonal com testosterona ou estrogénios e progesterona trata-se da opção mais prática¹⁷.

i. Indução da puberdade no sexo masculino

Em muitos casos o diagnóstico não é possível antes dos 18 anos e por isso o tratamento é subsequentemente tardio. Nos casos em que existe um maior índice de suspeita, como os fenótipos que se associam anósmia como na síndrome de Kallmann, estes indivíduos podem beneficiar do início precoce de terapia de reposição hormonal com testosterona ou gonadotrofina coriónica humana (hCG) na idade púbere¹⁴.

Mesmo casos anteriormente descritos em que existe uma suspeita numa fase muito precoce da vida do doente, por manifestações clínicas como criptorquidismo ou micropénis, depois do tratamento nos primeiros 6 meses de vida, não existe necessidade de tratamento até ao início do período da puberdade^{5,14}.

Nesta fase do desenvolvimento o objetivo primário é conseguir a virilização do indivíduo. Assim é necessário que os níveis de androgénios se mantenham altos a fim de estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e um correto desenvolvimento estatuto-ponderal, com o desenvolvimento de massa muscular e homeostasia da massa óssea⁴. Adicionalmente a terapêutica de substituição hormonal vai proporcionar um melhor funcionamento da função sexual, da libido e da manutenção das ereções. Existe ainda a melhoria do humor e bem-estar geral, que são geralmente os primeiros sinais clínicos mencionados pelos doentes¹⁰.

Nos doentes mais jovens, a partir dos 12 anos, os endocrinologistas pediátricos procuram iniciar o tratamento com testosterona em baixa dose (por exemplo, 50mg de enantato de testosterona injetável mensalmente, 10 mg de testosterona transdérmica dia sim, dia não, ou 40 mg de undecanoato de testosterona oral diariamente) e aumenta-se a dose gradualmente até à dose de adulto ao longo de 18 a 24 meses. Este protocolo pretende mimetizar o início da puberdade num doente com HH da forma mais fisiológica possível, maximizando o crescimento estatural e proporcionar tempo para o desenvolvimento psicosssexual do indivíduo^{4,16}.

Em doentes com idade próxima do fim da adolescência ou início da idade adulta a abordagem tende a ser mais incisiva, envolvendo doses iniciais de testosterona mais altas para induzir uma virilização rápida. A dose de manutenção em adultos é uma injeção intramuscular de 200 a 250mg de enantato de testosterona a cada 2 ou 3 semanas¹⁴. Durante este período é importante monitorizar possíveis efeitos secundários como o aparecimento de acne, ginecomastia, policitemia e agressividade e alterações de humor⁴. Nestes casos a frequência das injeções deve ser ajustada de forma a ter-se níveis de testosterona séricos sempre acima do valor mínimo normal de forma a evitar períodos de hipogonadismo entre as injeções^{4,5}. Em alternativa ao efeito farmacocinético em picos e vales das soluções injetáveis, existe a via transdérmica que favorece um perfil farmacocinético mais constante⁵.

Uma vez iniciada a puberdade é necessária terapêutica hormonal de reposição, geralmente indefinidamente para garantir a função sexual normal e a manutenção da massa muscular, do osso e da eritropoiese⁵.

ii. Indução da puberdade no sexo feminino

No caso do sexo feminino a indução da puberdade é feita com estradiol, numa formulação oral ou preferencialmente transdérmica. Embora nas raparigas o diagnóstico definitivo de insuficiência da secreção de GnRH seja feito perto dos 18 anos, ocasionalmente pode haver a suspeita de HH congénita quando a doente apresenta anósmia e um atraso da puberdade. Nestes casos a terapêutica pode ser iniciada anteriormente, por volta dos 14 anos de idade⁵. O objetivo primário nesta fase é promover o desenvolvimento da mama, com doses iniciais de estradiol transdérmico entre os 0,08 aos 0,12µg /kg, que deverão

ser aumentadas gradualmente durante 12 a 24 meses. Após este período são adicionados progestagénios cíclicos de forma a maximizar o desenvolvimento mamário⁴.

Na fase adulta as doses de estradiol são mais altas, com 1 a 2 mg/dia por via oral ou 50µg/dia em terapêutica transdérmica como dose de manutenção. Associa-se também um a toma cíclica de progestagénios, com 200mg de progesterona durante 14 dias do ciclo, de modo a evitar hiperplasia do endométrio. Na maioria das mulheres com HH congénito a terapêutica descrita é eficaz na indução de um desenvolvimento mamário harmonioso, com melhoria da autoestima⁴.

Apesar da mulher passar a ter aparentemente ciclos menstruais normalizados com a terapêutica, o que existe é uma hemorragia de privação, não existindo ovulação. O tratamento da fertilidade passa por terapia com gonadotrofinas ou com GnRH.

iii. Indução da fertilidade masculina

O hipogonadismo hipogonadotrófico é uma das poucas causas de infertilidade com potencial de cura. Quando o homem adulto tem o desejo de procriar é necessário direcionar o tratamento para esse efeito, uma vez que o tratamento para a induzir e manter a virilização induz ele próprio a infertilidade, uma vez que a quantidade de testosterona utilizada terapêutica de substituição hormonal induz a supressão da espermatogénese nos testículos. Sabe-se que os níveis de testosterona a nível testicular têm de ser muito mais altos do que os sistémicos para que seja possível a espermatogénese¹⁰. Assim, para se atingir a fertilidade, o eixo HHG tem de ser estimulado num ponto superior, nomeadamente com a introdução de gonadotrofinas exógenas ou através de terapêutica pulsátil com GnRH^{6,11,16,17}.

O tratamento com GnRH passa pela utilização de uma bomba infusora portátil que administra pulsos de GnRH, no tecido subcutâneo da parede abdominal a cada 2 horas, com doses entre os 100 e os 400ng/kg. Este tratamento dura cerca de 4 meses e é mais curto do que o tratamento com gonadotrofinas. Apesar disso, estas bombas não estão acessíveis a todos os hospitais e têm um elevado custo^{10,16,17}.

O tratamento com gonadotrofinas pode ser administrado em todos os casos de hipogonadismo secundário, principalmente nos casos em que existe lesão da adenohipófise ou um defeito no receptor GnRH. As cadeiras β da LH e da hCG são de tal

forma semelhantes que exibem propriedades similares, como a afinidade para os recetores das células de Leydig. Presentemente as gonadotrofinas utilizadas são recombinantes e por isso podem ser administradas subcutaneamente evitando a indução de anticorpos contra a medicação¹⁰. Numa fase inicial do tratamento, a fase de indução, consiste na administração de 1.000 a 2.500 UI de hCG isolada, 2 vezes por semana, por cerca de 8 a 12 semanas¹⁴. Aqui o principal objetivo será o aumento da concentração de testosterona intratesticular, sendo que em alguns casos é suficiente para induzir a espermatogénese. Quando não é suficiente, nos indivíduos que não possuem FSH endógena suficiente, a segunda fase do tratamento passa pela adição de 75 a 150 UI de hormona gonadotrofina menopáusica humana (hMG) ou 150 UI de FSH recombinante, 3 vezes por semana até aos 18 meses, uma vez que a presença de FSH é crucial para a estimulação da espermatogénese¹⁴. Esta combinação proporciona um crescimento testicular considerável na maioria dos doentes, com taxas de espermatogénese que chegam aos 90%¹⁰.

Ambas as opções induzem a produção de testosterona pelas células de Leydig e a espermatogénese nos túbulos seminíferos⁴. Trata-se de um tratamento prolongado no tempo e não induz o resultado esperado a curto prazo, mas a longo prazo a maioria dos homens acaba por possuir espermatozóides no seu ejaculado⁴.

Apesar destes tratamentos com gonadotrofinas versus bomba de GnRH apresentarem aparentemente resultados semelhantes, comparar a sua eficácia é difícil devido ao número reduzido de doentes em cada estudo, à heterogeneidade nos graus de deficiência de GnRH (volume testicular anterior ao tratamento), tratamentos anteriores e falta de estudos randomizados⁴.

Conhecem-se alguns preditores do resultado do tratamento da indução da fertilidade em indivíduos com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito. Um dos primeiros indicadores de um mau prognóstico de fertilidade é o criptorquidismo. Estes doentes requerem tratamentos prolongados, entre os 18 a 24 meses. O volume testicular é outro indicador que nos indica pior prognóstico quando este se encontra volume pré-pubertário (<4ml), bem como níveis séricos baixos de inibina B, tratamentos prévios e inexistência de maturação sexual^{4,10}. Ainda assim, até os indivíduos com volumes testiculares de 3ml podem beneficiar de tratamento, necessitando de cursos de tratamento mais longos, perto dos 2 anos até que a espermatogénese seja ativada¹⁰.

Apesar de aproximadamente 75% dos homens acabar por conseguir desenvolver espermatozóides no curso do tratamento, a grande maioria vai permanecer com níveis

abaixo dos considerados normais^{4,10}. Esta situação não elimina o potencial de fertilidade do indivíduo, que alcançam taxas de sucesso de fertilização de 50 a 80%, com concentrações de espermatozoides de 5 milhões por ml ¹⁰.

Como são precisos longos períodos de tratamento de forma a ativar a espermatogénese é recomendado que o homem comece os tratamentos cerca de 6 a 12 meses antes de tentar procriar ¹⁰.

Os tratamentos demonstraram ser eficazes em homens com HH, mas a resposta final ao tratamento hormonal varia amplamente de doente para doente. A conceção espontânea pode ser alcançada em 6 a 9 meses após o início do tratamento com gonadotrofinas mas pode ser necessários cursos de 2 anos em alguns doentes. Por isso, se uma gravidez espontânea não ocorrer após 20 meses do início do tratamento, ou 8 meses após se ter obtido uma contagem superior a 56×10^6 espermatozoides/ml no esperma, deve-se recorrer a técnicas de procriação medicamente assistida¹⁰. A primeira linha, mais barata e mais natural, em doentes com uma boa contagem de espermatozoides passa pela inseminação intrauterina. Nestes casos a mulher deverá ser sujeita a uma histerosalpingografia de forma a confirmar a permeabilidade das trompas de Falópio. A injeção intracitoplasmática (ICSI) é outra opção de tratamento principalmente quando os doentes têm concentrações de espermatozoides inferiores a 1×10^6 /ml ou em doentes com concentrações adequadas, mas que não conseguem conceber após 20 meses ¹⁰.

É evidente que a infertilidade é um problema do casal e não é por se ter identificado um fator de infertilidade num dos elementos do casal que o outro não deverá ser investigado. Nestes casos, o tratamento da infertilidade masculina secundária ao HH deve ser acompanhado da investigação do potencial reprodutivo da parceira.

Em doentes que permanecem em total azoospermia apesar de tratamentos por longos períodos, o casal poderá recorrer a um banco de esperma. Para alguns casos, em que se conseguem identificar espermatozoides nos túbulos seminíferos, mas não no esperma, a extração testicular de espermatozoides (TESE) poderá ser uma opção, tanto para ICSI como para criopreservação para ciclos futuros ¹⁰.

iv. Indução da fertilidade feminina

No caso do sexo feminino, a infertilidade deve-se à insuficiente maturação folicular e subsequentemente anovulação crónica. No entanto não existe evidência que a reserva folicular esteja diminuída, só não é estimulada por ausência de GnRH ou gonadotrofinas. As mulheres com HH congénito devem ser por isso informadas que a sua infertilidade é tratável com um bom prognóstico, atingindo taxas elevadas de gravidez ¹⁴.

Antes de se iniciar o tratamento para a indução da ovulação devem ser realizados exames de forma a garantir a integridade das trompas de Falópio e da cavidade uterina, recorrendo-se a histerosalpingografia. Adicionalmente deve descartar-se infertilidade masculina a partir da análise de uma amostra de sémén⁴.

A ovulação pode ser alcançada através de terapia pulsátil com GnRH recorrendo às bombas infusoras subcutaneamente, ou com injeções de FSH, completado posteriormente com hCG ou LH para a indução da ovulação. Nas mulheres com HH congénito não é secretado LH endógeno, originando uma falha na estimulação das células da teca que têm a função de facilitar a secreção de estradiol pelo folículo dominante. A secreção de estradiol vai promover um desenvolvimento ótimo do endométrio e alteração do muco cervical de forma a facilitar o percurso do esperma e da posterior implantação embrionária. O tratamento inicia-se com injeções subcutâneas de FSH com doses de 75 a 150 UI por dia, durante cerca de 12 dias, o tempo necessário para se obter um folículo dominante maduro, mais de 18mm. A dose de FSH deverá ser ajustada dependendo da resposta ovárica, através de medições laboratoriais repetidas de estradiol sérico ou contando os folículos maduros através de ecografia a cada 3 a 4 dias. Este controlo tão apertado ajuda a maximizar os resultados do tratamento e tenta minimizar a ocorrência de gravidezes múltiplas ou de síndrome de hiperestimulação ovárica⁴.

Após a ovulação é necessário estimular a produção de progesterona com injeções de hCG ou administração direta de progesterona até o embrião seja capaz de produzir hCG e manter a gestação⁴.

A bomba de GnRH também é uma alternativa viável, alternando a frequência das administrações ao longo do ciclo, conseguindo assim um efeito muito mais próximo do fisiológico. Em alternativa, a administração a uma frequência constante também é capaz de induzir a maturação dos folículos e desencadear um pico de LH e utilizam-se doses de

3 a 10 μ g a cada 90 minutos. Esta alternativa terapêutica acarreta um risco menor de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovárica⁴.

3. REVERSIBILIDADE

O hipogonadismo hipogonadotrófico era tradicionalmente encarado como uma condição permanente, para a vida. Hoje em dia sabe-se que não é assim e existem descritos casos de reversibilidade, com a ativação do eixo posteriormente à instituição e interrupção de tratamento. Na última década têm aumentado o número de casos reportados com reversibilidade do HH anteriormente documentado, que veio desafiar o dogma anterior. A reversibilidade ocorre em ambos os sexos e parece ser mais frequente do que se previa anteriormente, ocorrendo em cerca de 10 a 15% dos casos ¹⁸.

Importante referir que estes casos acontecem em indivíduos adultos, diferenciando-se por isso, dos casos de atraso pubertário em que os indivíduos que acabam por desenvolver a puberdade de forma espontânea, apenas numa fase mais tardia. Mas um adolescente que ainda não atingiu a puberdade aos 17 anos a probabilidade de ter uma deficiência congénita de GnRH é muito elevada. A sobreposição clínica destas duas entidades leva a equacionar que se tratam de duas apresentações de um mesmo espectro de deficiência de GnRH. Apesar disso, atualmente existe pouca evidência genética que relacione o hipogonadismo hipogonadotrófico e o atraso pubertário ¹⁸.

Neste momento ainda não se conhece a verdadeira etiologia nem os fatores preditivos da reversibilidade do HH. O que se observa é o crescimento testicular no sexo masculino após a terapêutica de reposição e a gravidez espontânea no sexo feminino, que provam a reposição da funcionalidade do eixo HHG. A constante nestes casos é o ambiente hormonal normal meses após o tratamento, em qualquer uma das suas formas (reposição com hormonas esteróides sexuais, gonadotrofinas ou GnRH pulsátil). No seguimento destas observações alguns autores propuseram que o fenómeno de reversão estivesse relacionado com o *androgendriven upregulation* dos genes envolvidos na secreção de GnRH ¹⁹.

A reversão é igualmente observada em doentes com deficiência grave de GnRH, ou seja, em doentes com história de criptorquidismo ou micro-pénis ao nascimento, bem como em alguns doentes com anomalias nas estruturas olfativas, apontando para a possibilidade da recuperação da função neuronal de GnRH ser possível pela plasticidade cerebral pós-natal ¹⁸. Alguns estudos demonstraram em ratinhos que algumas das células progenitoras hipotalâmicas deram origem a neurónios GnRH, e que ao se injetar células de tecido fetal

na área pré-óptica no 3º ventrículo, algumas se transformavam em neurónios GnRH funcionantes ²⁰.

Ainda assim a restauração do eixo HHG pode não ser permanente, por isso é fundamental a monitorização e o seguimento destes indivíduos, avaliando periodicamente (a cada 1 ou 2 anos) a necessidade de parar ou reintroduzir a terapia hormonal de substituição¹⁸.

À medida que a compreensão das bases moleculares do HH congénito aumenta, a genética desta condição torna-se cada vez mais complexa. Inesperadamente, doentes com HH que revertem apresentam mutações associadas, indicando que o defeito genético pode ser superado. De todos os casos já relatados, as mutações no GnRHR apresentam-se como as mais frequentes, tanto em homozigotia como em heterozigotia composta ¹⁸.

A penetrância incompleta e a expressividade variável são observados em membros da mesma família com uma mutação idêntica mas que manifestam fenótipos diferentes¹⁵. Parte deste fenómeno pode ser explicado pela oligogenicidade, ou seja, pela interação de 2 ou mais genes/ proteínas¹⁸. Deverão ser feitos por isso, estudos sistemáticos com coortes maiores de forma a identificar assinaturas genéticas que prevejam reversão do HH congénito ¹⁸.

Este fenómeno revela ainda a importância do ambiente nas manifestações das doenças, o papel fundamental da epigenética na expressão e modificação do fenótipo da doença, como o tratamento com hormonas sexuais na reativação do eixo reprodutor.

CONCLUSÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico congénito é uma doença rara com um modelo molecular complexo, ainda não totalmente esclarecido, que se pensa aplicar a uma grande percentagem destes doentes.

Ao longo dos anos, a visão tradicional Mendeliana do HH congénito como um distúrbio monogénico tem sido revisto e alterado à medida que se foram identificando formas oligogénicas da doença, com mutações em mais de um gene relacionado com o funcionamento do eixo HHG em diversos casos de HH normósmico/ KS, envolvendo várias combinações de genes amplamente expressos no eixo reprodutor. Assim, o impacto das mutações pode não ser limitado aos neurónios GnRH, mas também pode contribuir para defeitos primários na hipófise ou gónadas a jusante do receptor GnRH. Os genes mais frequentemente associados são FGF8, ANOS1, PROKR2, PROK2, GNRHR, KISS1R e NELF ¹².

Os avanços na tecnologia de sequenciação de DNA trazem muita esperança de procedimentos de deteção e diagnóstico mais precisos, aconselhamento e triagem genética personalizados e tratamentos adaptados para pacientes com HH congénito/ KS. Adicionalmente, futuros ensaios multicêntricos que incluam grande número de doentes permitiram desenvolver um consenso organizado sobre a forma de manejo mais adequada e quais as opções de tratamento mais vantajosas para estes indivíduos, recorrendo a previsões baseadas em correções de genótipo-fenótipo que considerem a oligogenidade, identificação de novos marcadores e desenvolvimento de terapias direcionadas.

O tratamento atualmente apresenta duas vertentes, conforme os objetivos consoante a fase da vida do indivíduo. Na adolescência é essencial induzir a puberdade, uma vez que a ausência ou das hormonas esteroides sexuais é um condicionante não só ao aparecimento dos caracteres sexuais secundários, mas é adicionalmente um fator de risco para problemas de crescimento e outros. No adulto quando existe o desejo de procriar é necessário direcionar o tratamento nesse sentido, estimulando o funcionamento do eixo HHG exogenamente, recorrendo a terapia com pulsos de GnRH ou administração de gonadotrofinas. Este último principalmente quando existe lesão da adenohipófise ou resistência do recetor de GnRH.

No passado existia a visão de que o HH se tratava de uma condição para a vida. Esse dogma tradicional deu lugar à potencialidade de reversibilidade, em que 10-15% dos

doentes sofrerão reversão da síndrome. É notável verificar que os indivíduos que recuperam a função do eixo reprodutivo incluem casos de deficiência grave de GnRH e aqueles que abrigam mutações em loci de HH conhecidos. O denominador comum entre as reversões relatadas passa por concentrações de hormonas esteróides sexuais normalizadas após o tratamento. A reversibilidade desta condição sublinha a plasticidade do sistema neuroendócrino e sugere que seja necessária mais investigação. Até à data, permanecem várias questões quanto à etiologia, manifestações clínicas e preditores genéticos de reversão CHH ¹⁸.

AGRADECIMENTOS

Num trabalho que representa o culminar de 6 anos no curso de Medicina, onde tentei incorporar o meu fascínio pela Reprodução Humana e a minha paixão pela Pediatria, este não estaria completo sem agradecer a todos os que foram essências na sua realização.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador Dr. Joaquim Nunes, pela disponibilidade imediata para me ajudar e orientar na escolha e elaboração deste trabalho. Quero expressar também o meu agradecimento às pessoas que me acompanharam tanto na realização deste trabalho como no culminar deste curso, sem as quais o meu percurso não seria o mesmo.

À minha mãe Maria Jorge, pelo incentivo e motivação para continuar, mesmo apesar de todas as dificuldades, principalmente as não académicas. Ao Filipe por ler e reler, pelas sugestões e olhar atento a todas as minhas necessidades. À Ana Madeira e à Ana Ferreira, pela companhia e amizade, pela organização, pelo apoio e ajuda, por este caminho nestes 6 anos e por todos os desafios que ainda estão para vir.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, que tem sido uma casa nos últimos 9 anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Meczekalski, B., Podfigurna-Stopa, A., Smolarczyk, R., Katulski, K. & Genazzani, A. R. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 29, 296–300 (2013).
2. Cariboni, A. & Maggi, R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2512–2526 (2006).
3. Dżaman, K., Zborowska – Piskadło, K., Pietniczka – Załęska, M. & Kantor, I. Kallmann syndrome in pediatric otorhinolaryngology practice – Case report and literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 100, 149–153 (2017).
4. Boehm, U. *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 547–564 (2015).
5. Balasubramanian, R. & Crowley, William F, Jr, M. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. GeneReviews® (2007).
6. Kim, S.-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *org Endocrinol Metab* 30, 456–466 (2015).
7. Tusset, C., Trarbach, É. B., Ferreira, L. & Silveira, G. hipogonadismo hipogonadotrófico. *Endocrinol Metab.* 501–511 (2011).
8. Leka-Emiri, S., Chrousos, G. P. & Kanaka-Gantenbein, C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J. Endocrinol. Invest.* 40, 789–802 (2017).
9. Layman, L. C. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 36, 283–296 (2007).
10. Fraietta, R., Zylberstejn, D. & Esteves, S. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics* 68, 81–88 (2013).
11. Corradi, P. F., Corradi, R. B. & Greene, L. W. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urol. Clin. North Am.* 43, 151–162 (2016).
12. Lima Amato, L. G., Latronico, A. C. & Gontijo Silveira, L. F. Molecular and Genetic Aspects of Congenital Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 46, 283–303 (2017).
13. Pitteloud, N. *et al.* Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Invest.* 117, 457–463 (2007).

14. Silveira, L. F. G. & Latronico, A. C. Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 1781–1788 (2013).
15. Au, M. G., Crowley, W. F. & Buck, C. L. Genetic counseling for isolated GnRH deficiency. *Mol. Cell. Endocrinol.* 346, 102–109 (2011).
16. Zitzmann, M. & Nieschlag, E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 161, 73–88 (2000).
17. Han, T. S. & Bouloux, P. M. G. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 72, 731–737 (2010).
18. Dwyer, A. A., Raivio, T. & Pitteloud, N. Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur. J. Endocrinol.* 174, R267–R274 (2016).
19. Bakiri, F. *et al.* Pituitary apoplexy after somatostatin analogue administration: Coincidental or causative? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 81, 471–473 (2014).
20. Salvi, R. *et al.* The fetal hypothalamus has the potential to generate cells with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) phenotype. *PLoS One* 4, (2009).

ANEXOS

Anexo 1

Fonte: Kim, S.-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *org Endocrinol Metab* 30, 456–466 (2015).

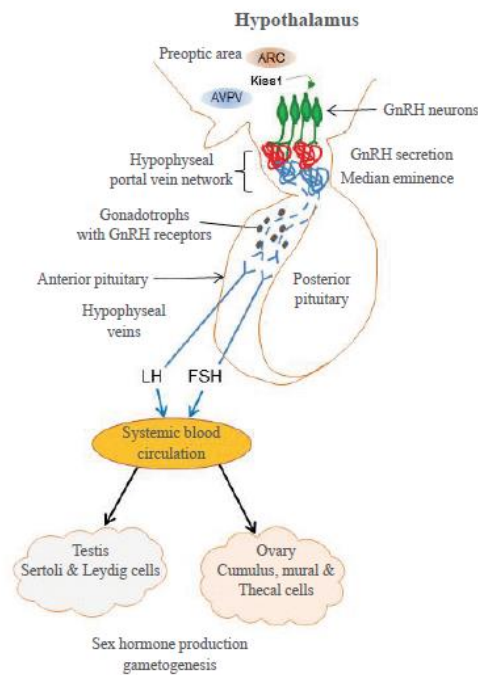


Fig. 1. The hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. During early brain development, gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)-releasing neurons (green) migrate from the nasal region to the hypothalamus, where they permanently reside and differentiate. Hypothalamic GnRH neurons secrete GnRH at the median eminence into the hypophyseal portal system and release pulsatile GnRH to the anterior pituitary. GnRH then binds to GnRH receptor 1 on the gonadotrophs to stimulate these cells to produce luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), which enter the systemic blood stream through the hypophyseal veins. LH and FSH act on the gonads (Sertoli and Leydig cells in testes and cumulus, mural and thecal cells in ovaries) to induce steroidogenesis and germ cell production which, in turn, maintains sexual competence. The release of kisspeptin from the hypothalamic neurons located in the arcuate (ARC) and anteroventral periventricular nuclei within the preoptic area is critically important for the re-initiation of pulsatile GnRH secretion at puberty. The developmental failure or misregulation of any one or combination of the genes involved in GnRH migration, secretion, and activity at any stage of development may result in congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. AVPV, anteroventral periventricular nucleus.

Anexo 2

Fonte: Boehm, U. et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat. Rev. Endocrinol. 11, 547–564 (2015).

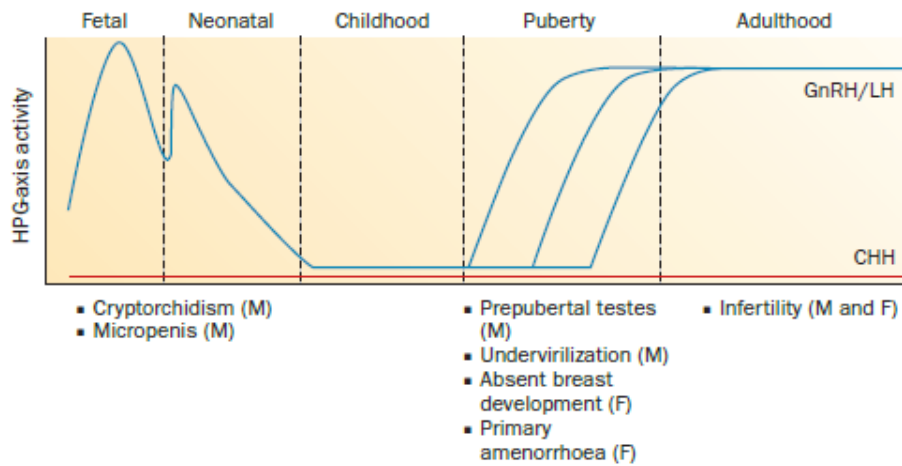


Figure 1 | Activity of the HPG axis across the lifespan. Normal GnRH and LH secretion from fetal life to adulthood (blue line) compared with non-reversible CHH (red line). Reproductive phenotypes observed in CHH are listed under the respective stage of development. Abbreviations: CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism; F, female; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HPG, hypothalamic–pituitary–gonadal; LH, luteinizing hormone; M, male.

Anexo 3

Fonte: Tusset, C., Trarbach, É. B., Ferreira, L. & Silveira, G. hipogonadismo hipogonadotrófico. *Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil 501–511 (2011).*

Tabela 1. Causas genéticas de síndrome de Kallmann (SK) e hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI)

Gene	Proteína	Função	Herança	Fenótipo	Estigmas
<i>KAL1</i>	Anosmina-1	Migração dos neurônios GnRH	Recessiva ligada ao X	SK	Anosmia, sincinesia bimanual, agenesia renal
<i>FGFR1</i>	Receptor tipo 1 do fator de crescimento dos fibroblastos	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica dominante	SK/HHI	Anosmia, fenda palatina, lábio leporino, agenesia dental
<i>FGF8</i>	Fator de crescimento dos fibroblastos tipo 8	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica dominante	SK/HHI	Anosmia, fenda palatina, lábio leporino, agenesia dental
<i>PROKR2</i>	Receptor da procinetina 2	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica recessiva	SK/HHI	Anosmia
<i>PROK2</i>	Procinetina 2	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica recessiva	SK/HHI	Anosmia
<i>NELF</i>	Fator nasal embrionário do hormônio liberador de hormônio luteinizante	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica dominante	SK/HHI	Anosmia
<i>CHD7</i>	Proteína ligadora do cromodomínio-helicase-DNA 7	Desenvolvimento dos neurônios GnRH	Autossômica dominante	SK/HHI	Síndrome de CHARGE
<i>HS6ST1</i>	6-O-sulfotransferase de sulfato de heparina	Catalisação da transferência de sulfato na posição 6-O na biogênese da sulfato de heparina	Autossômica dominante?	SK/HHI	Palato alto, fenda palatina
<i>WDR11</i>	Proteína WD	Migração dos neurônios GnRH	Autossômica dominante	SK/HHI	Anosmia
<i>GPR54/KISS1R</i>	Receptor da kisspeptina 1	Estimulação da secreção de GnRH	Autossômica recessiva	HHI	-
<i>TACR3</i>	Receptor da neurocinina B	Estimulação da secreção de GnRH	Autossômica recessiva	HHI	-
<i>TAC3</i>	Neurocinina B	Estimulação da secreção de GnRH	Autossômica recessiva	HHI	-
<i>GNRH1</i>	GnRH	Síntese de GnRH e sinalização celular	Autossômica recessiva	HHI	-
<i>GNRHR</i>	Receptor de GnRH	Síntese de GnRH e sinalização celular	Autossômica recessiva	HHI	-

Anexo 4

Fonte: Boehm, U. et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 547–564 (2015).

Table 4 Approach to treatment of CHH					
Target population	Goals	Treatment	Clinical monitoring	Laboratory monitoring	Comments
Neonatal and childhood					
Male individuals with cryptorchidism with or without micropenis	Testicular descent	Cryptorchidism: orchidopexy (patients aged <1 year)	Testicular volume	Testosterone, LH, FSH, inhibin B and AMH levels	Baseline levels of testosterone, LH and FSH between days 14–90; for later timepoints, measure after GnRH agonist stimulation No current indication for female individuals
	Penis growth	Micropenis: testosterone, DHT or gonadotropin therapy (patients aged 1–6 months)	Penile growth		
Adolescent					
Patients aged 14–15 years (earlier in the presence of specific signs such as anosmia)	Virilization or estrogenization Sexual function Growth and bone health Gonadal maturation and future fertility Psychological wellbeing	Male patients: testosterone (oral, injectable or transdermal) Gonadotropins?	Genital development Growth and epiphyseal closure Virilization Sexual function Wellbeing Adherence Reversibility	Morning serum testosterone levels (trough levels for injections), LH, FSH and inhibin B levels, haemocrit	Testosterone treatment will not induce testicular growth or fertility
		Female patients: estradiol (oral or transdermal) followed by estradiol + progesterone or progestin	Breast development Growth and epiphyseal closure Estrogenization Feminized body Menses Sexual function Bone health Wellbeing Adherence Reversibility	No specific	Estradiol must be increased slowly before the combination of estradiol + progesterone or progestin to maximize breast development and avoid areolar protrusion
Adulthood					
All patients	Sexual function Fertility Limiting comorbidities Psychological wellbeing Puberty induction	Male patients: Testosterone (injectable or transdermal) hCG ± FSH FSH, FSH + hCG GnRH pump	Pubertal development Sexual function and libido Bone health Wellbeing Adherence Fertility Reversibility	Tough serum testosterone levels, LH, FSH and inhibin B levels, haematocrit, PSA levels	Sex steroid replacement will not induce fertility
		Female patients: Estradiol (oral or transdermal) Progesterone or progestin FSH + hCG or GnRH pump	Pubertal development Sexual function and libido Bone health Wellbeing Adherence Fertility Reversibility	Serum levels of estradiol, LH, FSH, inhibin B and AMH	Sex steroid replacement will not induce fertility
Abbreviations: AMH, anti-Müllerian hormone; CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism; DHT, dihydrotestosterone; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; hCG, human chorionic gonadotropin; LH, luteinizing hormone; PSA, prostate-specific antigen.					