Hipogonadismo Hipogonadotrófico e Infertilidade Masculina

Rita Alexandra Fernandes Dinis

Naturalidade: Guarda, Portugal

Data de Nascimento: 12 de Maio de 1990

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: rita.fdinis@gmail.com

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar aqui um breve agradecimento à Dra Margarida Bastos e ao serviço de Endocrinologia do C.H.U.C., pela disponibilidade e pelo conhecimento que me proporcionaram para realizar este trabalho.

Para terminar agradeço aos pais e irmã, ao meu namorado, à minha família e amigos pelo carinho e apoio que sempre me deram.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	hormona adrenocorticotrófica
FSH	hormona folículo estimulante
GnRH	hormona libertadora de gonadotrofinas
hCG	gonadotropina coriónica humana
HH	hipogonadismo hipogonadotrófico
hMG	gonadotropina da menopausa humana
IGF-I	insulin-like growth factor 1
LH	hormona luteinizante
OMS	Organização Mundial de Sáude
rhFSH	hormona folículo estimulante recombinante humana
rhLH	hormona luteinizante recombinante humana
TSH	hormona estimulante da tiróide

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS **2**

LISTA DE ABREVIATURAS **3**

RESUMO **5**

1. INTRODUÇÃO **9**

2. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO **11**

2.1. EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-GONADAL 11

2.2. DEFINIÇÃO 13

2.3. ETIOLOGIA 15

2.4. CLÍNICA 15

2.5. DIAGNÓSTICO 17

2.6. ESTUDO GENÉTICO 19

2.7. TRATAMENTO 22

2.8. MONITORIZAÇÃO 23

3. INFERTILIDADE MASCULINA **25**

3.1. DEFINIÇÃO 25

3.2. ESTUDO 25

3.3. TRATAMENTO DA FERTILIDADE 27

3.4. RESULTADOS 29

3.5. MONITORIZAÇÃO 32

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO **33**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **34**

RESUMO

Introdução: No hipogonadismo hipogonadotrófico em doentes do sexo masculino com infertilidade, é hoje possível efetuar uma terapêutica eficaz. Esta consegue na maioria das vezes restaurar a fertilidade e melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Objectivos: Fazer uma revisão bibliográfica actualizada do hipogonadismo hipogonadotrófico e as suas implicações na fertilidade masculina. Foi realizada uma pesquisa na base de dados na Pubmed e fontes documentais de referência.

Desenvolvimento: O hipogonadismo hipogonadotrófico é uma causa rara de infertilidade masculina, no entanto, o seu diagnóstico durante o estudo de um casal infértil é importante porque é reversível com tratamento apropriado. Um dos aspectos que leva o doente a procurar ajuda é a infertilidade. Mas, existem outros sinais e sintomas que podem afectar negativamente a vida do doente, e nos quais o tratamento é igualmente eficaz. Noutras situações, poderá haver atraso no desenvolvimento pubertário e o diagnóstico é feito antes de surgir o problema da fertilidade. Também nesta fase o tratamento tem um papel importantíssimo. Para fazer o diagnóstico e determinar a etiologia, é importante fazer uma história clínica e um exame físico completos. Só depois se efectuam os exames complementares, como estudo analítico geral, doseamentos hormonais, exames de imagem, espermograma, e outros que sejam necessários. Nalguns casos já é possível o diagnóstico genético. O tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico consiste na correcção do défice hormonal de gonadotrofinas e testosterona. Contudo a escolha do esquema terapêutico é feita com base no desejo do doente de recuperar a fertilidade ou apenas de melhorar o seu bem-estar, com melhoria da sintomatologia hipoandrogénica. Todos os doentes devem ser acompanhados durante todo o tratamento, para determinar se está a ser eficaz e se necessita de algum ajustamento terapêutico, assim como para prevenir e controlar eventuais efeitos adversos.

Conclusões: Aprofundar conhecimentos sobre o hipogonadismo hipogonadotrófico como causa possível de infertilidade masculina ou de atraso pubertário. Após o diagnóstico encaminhar o doente para centros especializados visando uma terapêutica individualizada. A maioria das terapêuticas preconizadas actualmente têm-se demonstrado bastante eficazes.

Palavras-Chave: hipogonadismo hipogonadotrófico, infertilidade masculina, espermatogénese, gonadotrofinas, testosterona.

ABSTRACT

Introduction: In hypogonadotropic hypogonadism in male patients with infertility, today it is possible to make an effective therapy. This can most of the times restore fertility and improve the quality of life of these patients.

Objectives: Make an updated literature review of hypogonadism and its implications for male fertility. A search in the database in Pubmed and documentary reference sources was performed.

Results: The hypogonadotropic hypogonadism is a rare cause of male infertility, however, its diagnosis during the study of an infertile couple is important because it is reversible with appropriate treatment. One of the aspects that leads the patient to seek help is infertility. But there are other signs and symptoms that may adversely affect the life of the patient, and in which the treatment is equally effective. In other situations, there may be a delay in pubertal development and the diagnosis is made before the fertility problem appears. In this phase the treatment have an important role. To make the diagnosis and determine the etiology, it is important to do a complete medical history and physical examination. Only after we perform additional tests such as general analytical study, hormonal assays, imaging tests, semen analysis, and other necessary. In some cases it is possible genetic diagnosis. The treatment of hypogonadism consists in correcting the hormonal deficit of gonadotropins and testosterone. However the choice of treatment scheme is based on the desire of the patient to recover fertility or just to improve your well-being with improved hypoandrogenic symptomatology. All patients should be monitored throughout treatment, to determine whether it is being effective and therapeutic needs some adjustment, as well as to prevent and control any adverse effects.

Conclusion: In depth knowledge of hypogonadism as a possible cause of male infertility or pubertal delay. After diagnosis refer the patient to specialized centers seeking individualized therapy. Most of the currently recommended therapies have been shown to be quite effective.

Key-Words: hypogonadotrophic hypogonadism, male infertility, spermatogenesis, gonadotropins, testosterone.

1. Introdução

Em todo o Mundo, cerca de 9% dos casais sofrem de problemas de infertilidade. Destas situações 20% são atribuídas exclusivamente a causas masculinas. Nestas, 20 a 30% dos casos a causa é atribuída a uma redução da qualidade do esperma. No entanto, o factor masculino pode estar presente em 50 a 60% dos casos de infertilidade. O Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) surge em menos de 1% dos casos como factor masculino de infertilidade, contudo esta causa é muitas das vezes reversível com a terapêutica adequada.[2]

O HH é uma condição rara, que resulta de níveis baixo de gonadotrofinas, secundária a uma deficiência hipotalâmica ou hipofisária congénita ou adquirida, que leva a ausência de desenvolvimento ou incapacidade de manutenção da função gonadal normal. [3]

Existem diversas causas de HH, incluindo anatómicas, funcionais, idiopáticas e algumas síndromes genéticas raras. O HH idiopático está presente quando não existem defeitos estruturais demonstráveis ou outras deficiências endócrinas.[2] O HH idiopático é uma condição rara e com maior incidência no sexo masculino, 1:8000 homens para 1:40000 mulheres.[4]

Independentemente da causa do HH, os doentes apresentam-se com uma função testicular anormal, com problemas na secreção de testosterona e na produção de esperma, causada pela ausência de estimulação pelo FSH e LH.[5] A apresentação clínica varia consoante a etiologia e a idade de aparecimento do hipogonadismo.

A terapêutica do HH depende do desejo do doente relativamente à sua fertilidade futura. A secreção de gondotrofinas e a fertilidade podem ser restauradas pela administração de GnRH pulsátil ou pela reposição das gonadotrofinas e de testosterona. O HH é uma das raras condições patológicas, no qual o tratamento médico específico pode reverter a infertilidade.[6]

Este trabalho pretende fazer uma revisão actualizada sobre o HH como uma causa reversível de infertilidade masculina, como fazer o seu estudo e diagnóstico, e qual o tratamento mais adequado nestas situações.

2. Hipogonadismo Hipogonadotrófico

2.1. Eixo Hipotálamo-Hipofisário-Gonadal

O hipotálamo, a hipófise e os testículos formam um sistema integrado responsável pela secreção hormonal e espermatogénese normal no homem[6], designado por eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.

Num indivíduo normal, o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas encontra-se extremamente activo durante o período neonatal, seguindo-se de um período de supressão, no qual os níveis plasmáticos de gondadotrofinas e esteroides gonadais estão baixos, e o eixo se encontra praticamente suprimido. No início do desenvolvimento pubertário vai ocorrer a reactivação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, caracterizado pela secreção de gonadotrofinas (LH e FSH) pela hipófise, após estimulação pela GnRH, libertada pelo hipotálamo.

As gonadotrofinas têm o papel de regular a função dos gónadas, pela regulação da produção de esteroides sexuais e da gametogénese, possibilitando o normal desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e aquisição da capacidade reprodutiva. No homem, a LH estimula a produção de testosterona pelas células de Leydig testiculares; e a FSH estimula o crescimento testicular e o aumento da produção da "androgen-binding protein" pelas células de Sertoli. A "androgen-binding protein" permite a presença de elevadas concentrações de testosterona nos testículos, que é um factor fundamental para a espermatogénese normal. Para a maturação das espermatogónias é necessário a estimulação de ambas as gonadotrofinas. A FSH tem ainda um papel indirecto na produção de testosterona, porque induz a maturação das células de Leydig durante o desenvolvimento e aumenta o número de receptores de LH nas células de Leydig.

A secreção de LH é controlada por feedback-negativo pela acção dos esteroides gonadais no hipotálamo e na hipófise. A inibição por feedback-negativo da secreção de FSH envolve tanto as hormonas peptídicas como esteroides testiculares, secretadas pelos testículos.

Um indivíduo normal produz diariamente cerca de 5-7mg de testosterona. As principais funções desta são: a regulação da secreção das gonadotrofinas pelo sistema hipotálamo-hipofisário, iniciação e manutenção da espermatogénese, fenótipo masculino durante a diferenciação sexual, promoção da maturação sexual masculina na puberdade, e o controlo da actividade sexual do homem adulto.

A quantidade de LH e FSH que são secretadas pela hipófise em reposta à secreção de GnRH depende da idade e do estado hormonal do indivíduo. A libertação pulsátil de GnrH pelos neurónios hipotalâmicos é essencial para iniciar todo o processo reprodutivo, com início na estimulação da libertação de gonadotrofinas hipofisárias, secreção testicular de

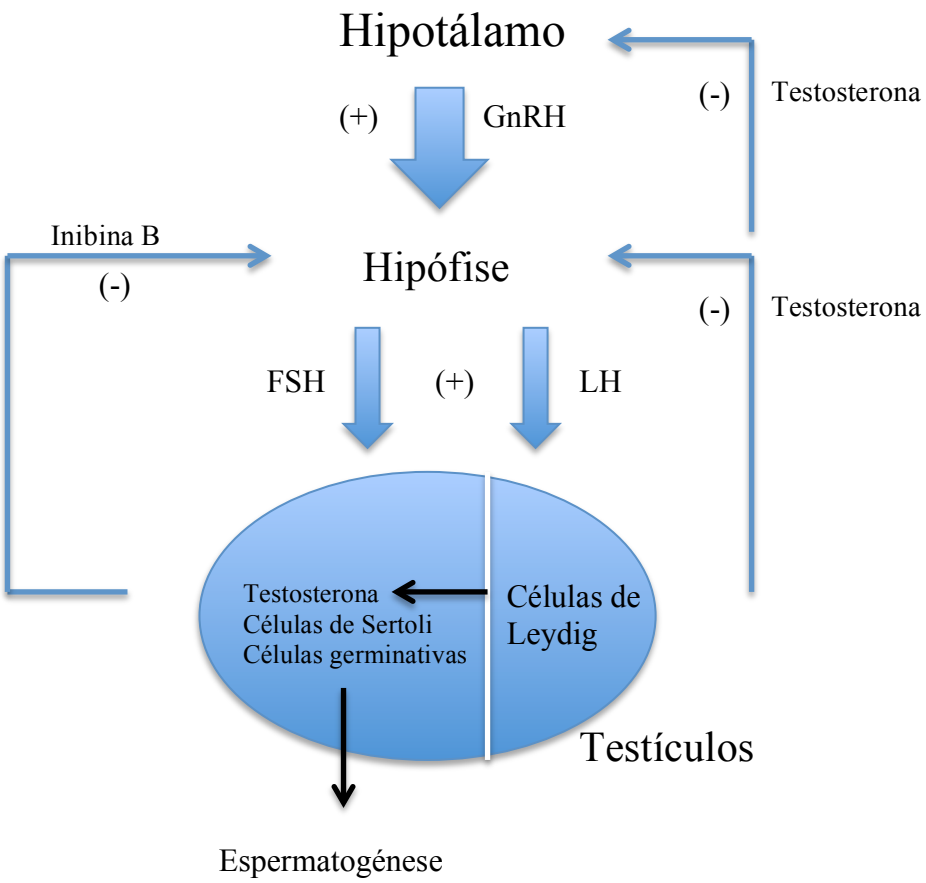

Figura 1 Figura representativa do eixo hipotálamo-hipófise-testículos.

testosterona, início do desenvolvimento pubertário, e a espermatogénese. Antes da puberdade a secreção de FSH é maior que a de LH. Pulsos de GnRH pelo hipotálamo de menor frequência estimulam a secreção de FSH, enquanto pulsos mais frequentes estimulam mais a secreção de LH.

2.2. Definição

O HH trata-se de um distúrbio endócrino, caracterizado pela supressão ou diminuição da secreção de GnRH pelo hipotálamo (HH Hipotalâmico) ou de LH e FSH pela hipófise, por resistência à acção do GnRH (HH Hipofisário). O estudo genético permite na maioria das vezes fazer o diagnóstico.

O HH idiopático é considerado uma condição clínica rara e geneticamente heterogénea, mais frequente no sexo masculino, que se pode manifestar como forma esporádica ou ser herdada como um traço autossómico dominante, recessivo ou, no caso do Síndrome de Kallman, também pode ser recessivo ligado ao X.[1]

A complexa organização e regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal humano torna-o susceptível a diversas disfunções. Existe um grande número de alterações genéticas identificadas em proteínas reguladoras desse eixo, as quais levam a graus variáveis de HH isolado congénito. Por este motivo, hoje em dia, o estudo genético é um passo fundamental no estudo dos indivíduos com HH.

A espermatogénese é o processo pelo qual ocorre a formação de espermatozoides. Inicia-se na puberdade e, normalmente, decorre de forma contínua durante toda a vida. Ocorre nos túbulos seminíferos do testículo, e é controlada por factores hormonais. Todo o processo desde a célula germinativa precursora, a espermatogónia, até à formação dos gâmetas masculinos, espermatozoides, demora cerca de dois meses. Está dividida em quatro fases de desenvolvimento: multiplicação, crescimento, maturação e diferenciação. O espermograma permite analisar a qualidade e quantidade de espermatozoides. Segundo a OMS, num

individuo normal o espermograma deverá ter os seguintes valores: volume ejaculado normal é entre 2 a 5 ml; com pH entre 7,2 a 8; concentração de espermatozoides superior a 20 milhões/ml; número de espermatozoides superior a 40 milhões/ejaculado; em relação à motilidade, 25% ou mais de espermatozoides com progressão rápida linear, ou mais de 50% com progressão linear rápida e progressão linear lenta ou não linear; >30% de formas com morfologia normal; >50% dos espermatozoides vivos; ≥14% de formas normais; <1milhão de leucócitos por ml. Nos parâmetros bioquímicos a avaliar é necessário dosear o ácido cítrico (normal se >10mg por ejaculado) e a frutose (normal se >13mmol por ejaculado). Quando indicado poderá realizar-se outros exames para avaliar a capacidade de fertilização do espermatozoides.

Tabela 2: Resumo dos valores considerados normais para o espermograma de acordo com critérios da OMS de 2006

Volume	≥ 2,0 ml
pH	7,0-8,0
Concentração espermatozóides	≥ 20 milhões/ml
Nº. total de espermatozóides	≥ 40 milhões/ejaculado
Motilidade	≥ 50% com motilidade progressiva ou 25% com motilidade rápida no espaço de 60 minutos após ejaculação
Morfologia	≥ 14% de formas normais*
Leucócitos	< 1 milhões/ml
Teste *Immunobead*	< 50% espermatozóides com partículas aderentes
Teste MAR**	< 50% espermatozóides com partículas aderentes

** Avaliação de acordo com os critérios de Kruger e Menkfeld.*

*** MAR = Reacção anti-globulina mista*

Tabela 1 Resumo dos valores considerados normais para o espermograma de acordo com critérios da OMS de 2006, adaptado de "Orientações para a investigação da infertilidade masculina", por G.R. Dohle, Z. Kopa, A. Jungwirth, T.B. Hargreave.

2.3. Etiologia

O HH pode ser provocado por deficiência hipotalâmica ou hipofisária, e pode ser congénito ou adquirido. Normalmente, quando é de etiologia hipotalâmica trata-se de um HH isolado.

Quando tem origem hipofisária, habitualmente está associado a défices hipofisários de outros eixos hormonais.

As causas congénitas mais comuns de HH são o HH Idiopático e o Síndrome de Kallmann e suas variantes (HH Idiopático associado a anosmia ou hiposmia).

O HH adquirido pode ser causado por diversas causas orgânicas, incluindo processos inflitrativos e lesões ocupantes de espaço, como hemocromatose, doenças granulomatosas, tumores hipofisários e hipofisite linfocítica. Outras causas secundárias possíveis são: doenças agudas graves, stress, malnutrição, excesso de exercício físico, ou estar associada a traumatismo encefálico. Neste último caso normalmente trata-se de uma situação transitória. Nos casos adquiridos, frequentemente a extensão da supressão das gonadotrofinas correlaciona-se com a gravidade da doença. Um desenvolvimento sexual espontâneo normal, e em alguns casos, mesmo fertilidade documentada e comprovada, antes do aparecimento da disfunção reprodutora ou do surgimento de um quadro clínico sugestivo de HH, indica-nos para uma causa adquirida.

A patologia autoimune hipofisária é uma causa rara de HH isolado no homem e, normalmente, nestes casos não há resposta à administração de GnRH exógeno.[7]

2.4. Clínica

A apresentação clínica depende da idade em que surge o HH, da etiologia em causa, se é congénito ou adquirido, da sua severidade e da presença de condições associadas. Nos casos de HH congénito por défice de GnRH, há um desenvolvimento normal com diferenciação

sexual completa até ao nascimento, porque durante a gestação a produção de testosterona é estimulada pela hCG placentária.

Pode-se apresentar com uma ausência completa da maturação sexual, como ausência de desenvolvimento pubertário com crescimento testicular mínimo, com descida testicular para o escroto incompleta ou criptorquidia e volume testicular inferior a 4 ml. Nestes indivíduos o tratamento raramente é eficaz na estimulação e normalização da espermatogénese. [8]

A apresentação inicial pode ser um atraso pubertário, mas seguido de um desenvolvimento aparentemente normal, porque existe produção androgénica suficiente para iniciar a puberdade e o crescimento testicular. Nestes casos os indivíduos na idade adulta são considerados férteis como qualquer indivíduo normal. Muitos destes indivíduos podem ter história familiar de atraso pubertário, isto pode ocorrer em 12-15% dos familiares, contrariamente ao 1% que pode ocorrer na população em geral.

Se o HH surgir já na idade adulta, após o completo desenvolvimento pubertário, o espectro clínico é diferente. A maioria dos homens afectados apresenta diminuição da libido e disfunção eréctil, que melhora com a administração de androgéneos. Outros sintomas relacionados com o défice de androgéneos podem ser a diminuição da massa muscular, alterações comportamentais, tais como menor agressividade e menos energia, quadro depressivo, menor crescimento e menor quantidade de barba e pêlos corporais; e maior risco de osteoporose.

Nos doentes não diagnosticados o diagnóstico de HH pode ser feito durante um estudo de um casal com problemas de fertilidade. Em alguns casos pode mesmo haver história de fertilidade prévia, como já referido anteriormente, depende de quando e por que razão surgiu o hipogonadismo.

O HH pode estar associado a outras patologias ou condições, dependendo da sua origem. Pode estar associado a um panhipopituitarismo ou insuficiência ante-hipofisária global, com défice de outras hormonas hipofisárias. Nestes casos, o quadro clínico pode ser logo sugestivo de um patologia mais abrangente.

Hipogonadismo Pré-pubertário	**Hipogonadismo Pós-pubertário**
Estatura eunucoide	Estatura normal
Pequeno volume testicular (<6cc)	Volume testicular normal ou ligeiramente diminuído (15,5-19cc)
Pénis pequeno (<5cm)	Pénis de tamanho normal (≈8cm)
Ausência de rugosidade e pigmentação normais da bolsa escrotal	Bolsa escrotal normal
Próstata pequena	Próstata normal (20-30cc)
Ausência de pêlos faciais, axilares e púbicos	Queda de pêlos faciais, axilares e púbicos
Voz muito aguda	Voz masculina normal
Ginecomastia	Ginecomastia
Infertilidade	Infertilidade
Diminuição da libido	Diminuição da libido
Diminuição da densidade mineral óssea	Diminuição da densidade mineral óssea
Diminuição da massa muscular e aumento da percentagem de massa gorda	Diminuição da massa muscular e aumento da percentagem de massa gorda
Anemia normocítica normocrómica ligeira	Anemia normocítica normocrómica ligeira
	Afrontamentos
	Sem alopécia masculina
	Diminuição da sensação de bem-estar
	Disfunção eréctil

Tabela 2 Sintomas e sinais clínicos de hipogonadismo antes e depois da puberdade, adaptado de Fraietta, R., D.S. Zylberstejn, and S.C. Esteves, *Hypogonadotropic hypogonadism revisited.* Clinics (Sao Paulo), 2013. 68 Suppl 1**: p. 81-8.[6]**

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico começa pela história clínica completa e o exame físico, no qual se deve ter em atenção os desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Usa-se o orquidometro

de *Prader* para determinar o volume testicular, que poderá ser importante para depois monitorizar a resposta ao tratamento. Hoje em dia, será mais prático e correto usar a ecografia escrotal. A ecografia permite também visualizar eventuais anomalias estruturais associadas. O restante estudo deverá ser feito consoante cada caso em particular.

Laboratorialmente o diagnóstico de um HH é efectuado pelo doseamento hormonal das gonadotrofinas, LH e FSH, e da testosterona. Se houver suspeita de um défice hipofisário, dosear as restantes hormonas hipofisárias. A determinação da GnRH é laboratorialmente impossível, porque esta está confinada ao sistema portal hipofisário e tem uma semivida de 2-4 minutos. Como a secreção hormonal ocorre segundo um ritmo circadiano, os doseamentos hormonais deverão ser efectuados entre as 8 e as 10 horas. Quando um doente se apresenta com um défice de androgénios e níveis elevados de gonadotrofinas, isto sugere uma disfunção gonadal primária e denomina-se hipogonadismo hipergonadotrófico. No HH encontramos uma diminuição das gonadotrofinas e da testosterona. Na interpretação dos valores ter em atenção os valores de referência de cada laboratório.

Deve-se ter em atenção que existem algumas condições que raramente podem estar associadas a diminuição da concentração de testosterona, para níveis semelhantes ao dos doentes com HH, tais como o abuso de drogas ilícitas, alcoolismo, e a depressão.

Se a história clínica e o exame físico forem sugestivos de um défice hipofisário deve-se fazer um estudo de todas as hormonas hipofisárias, para averiguar que défices poderão existir. Neste estudo devem ser doseadas a ACTH, Hormona do Crescimento/IGF-I, Prolactina e TSH.

O estudo de reserva hipofisária é um estudo hormonal dinâmico que permite determinar se a hipófise está funcionante. Se houver uma elevação das gonadotrofinas, após a administração de GnRH, então a hipófise deverá estar a funcionar normalmente. Para fazer o estudo de reserva hipofisária de FSH e LH podemos utilizar o teste de GnRH. Este é

efectuado com a administração IV de 100μg de GnRH, e posteriormente faz-se a recolha de amostras sanguíneas para doseamento de LH e FSH aos 0, 20, 30, 45, 60, 90, 120 e 180 minutos.[9] Nos doentes com HH a resposta a este teste é bastante variável, pois depende da severidade da deficiência, que normalmente reflete o fenótipo clínico. Permite-nos distinguir se temos um HH com défice hipotalâmico ou hipofisário.

Espermograma terá importância no estudo da fertilidade do doente com HH, e será abordado mais à frente.

O diagnóstico do HH é feito de forma semelhante para as causas congénitas ou adquiridas. No entanto os níveis basais de testosterona e o volume testicular geralmente são mais baixos nos doentes com patologia congénita, do que os que têm uma causa adquirida.[10]

Na suspeita de hemocromatose como possível causa deve ser feito o doseamento da concentração plasmática de ferritina. Sem esquecer as graves consequências que esta doença pode ter, nomeadamente a nível cardíaco.

Deve-se incluir no estudo uma ressonância magnética crânio-encefálica (CE) e hipotalâmica-hipofisária, para excluir malformações ou lesões expansivas ou infiltrativas CE ou hipotalâmica ou hipofisária. No entanto, cerca de 20% dos indivíduos normais apresentam um aracnoidocelo selar sem nenhum síndrome clínico associado.[7]

O diagnóstico diferencial de HH idiopático deve incluir um estudo genético. Actualmente, existem múltiplos genes associados ao HH, e essa lista tem vindo a aumentar, sugerindo que existe uma heterogeneidade e a complexidade da base genética desta condição.

2.6. Estudo Genético

O estudo genético pode-se iniciar pela determinação do cariótipo do indivíduo, que nestes casos deverá ser normal, isto é, 46XY. Este passo diagnóstico é importante, porque actualmente, existe uma lista crescente de genes que foram implicados na patogénese

molecular do HH idiopático, o que nos leva a crer que existe uma forte base genética nesta patologia. Existem vários mecanismos que explicam as alterações genéticas encontradas. Alguns já estudados são: a diferenciação embriológica, migração e ativação dos neurónios secretores GnRH, e ainda o gene do próprio GnRH (GnRH1) e do seu receptor (GnRHR).[4] Segundo um estudo, a mutação do GnRH1 é transmitida como autossómica recessiva, e dá origem a um HH idiopático familiar, isto indica que é suficiente ter uma cópia do gene normal para que a secreção de GnRH pelo hipotálamo seja normal e o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas funcione normalmente.[11]

As mutações no gene FGFR1 causam uma forma autossómica dominante de HH, que é clinicamente semelhante à síndrome de Kallmann.

As mutações do receptor de GnRH, que constituem a causa identificável mais comum de HH idiopático normósmico, são responsáveis por cerca de 40% dos casos autossómicos recessivos e por 10% dos casos esporádicos de HH.[12] Os genes KISS1/KISS1R, TAC3/TACR3, e GNRH1/GNRHR interferem na secreção e ação da GnRH, e as suas mutações estão apenas descritas em doentes com HH idiopático normósmico.[1]

A síndrome de Kallmann é a forma mais comum de HH isolado. Cerca de 60% dos casos são causados por mutações esporádicas, mas já foram identificados três formas de transmissão: autossómica dominante, autossómica recessiva e ligada ao X.[13] Já foram descritas também algumas mutações genéticas associadas a esta síndrome. As mutações do gene *Kal* são raras nos homens com a forma esporádica do síndrome de Kallmann, e a probabilidade de encontrar esta mutação nos homens com expressão clínica na idade adulta do HH é muito baixa.[7]

O gene DAX-I mutado é responsável por uma hipoplasia adrenal congénita ligada ao X associada a HH, porque é expresso essencialmente em tecidos envolvidos na produção de hormonas esteroides e com função reprodutiva.[14]

Existe uma síndrome clínica caracterizada por HH, ataxia e demência, que está ligada a mutações dos RNF216 ou por uma combinação de mutações no RNF216 e OTUD4, que estão associados a defeitos de ubiquitinação.[15]

Mutação no gene GPR54 é uma causa de HH idiopático com transmissão autossómica recessiva, com atraso pubertário e que é corrigido com administração de GnRH exógena. Isto permite-nos supor que este gene poderá ser um regulador da fisiologia normal da GnRH e da puberdade.[16] Estas descobertas poderão abrir novos caminhos na interpretação de outras patologias no âmbito do desenvolvimento pubertário.

Apesar de existir um grave avanço científico e tecnológico na área da genética, a maioria dos casos de HH idiopático congénito continuam sem ter um gene identificado. A etiologia genética de cerca de dois terços dos doentes com HH idiopático e síndrome de Kallmann continua por determinar.[17]

Table 1. Genes and Their Protein Products Associated With Congenital IHH Phenotype

Genes	Locus	Gene Product	Function	Inheritance	Phenotype
KAL-1	Xp22.3	Anosmin-1	Migration of GnRH neurons	X-linked	Kallmann syndrome
FGF8 *FGFR1*	10q25 8p11.2	Fibroblast growth factor receptor 8 and its receptor 1	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
NELF	9q34.3	Nasal embryonic LHRH factor	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant?	Kallmann syndrome
PROK2 *PROKR2*	3p13 20p12.3	Prokineticin-2 and its receptor	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant and recessive	Kallmann syndrome or normosmic IHH
GNRH1 *GNRH-R*	8p21-11.2 4q13.2-3	GnRH and its receptor	Stimulation of gonadotropins and GnRH signaling	Autosomal recessive	Normosmic IHH
KISS1 KISS1R	1q32 19p13.3	Kisspeptin and its receptor	Stimulation of GnRH secretion	Autosomal recessive	Normosmic IHH
DAX1 or NROB1	X21.3-21.2	Orphan nuclear receptor	Regulation of pituitary and hypothalamic gene transcription	X-linked	Adrenal insufficiency and normosmic IHH
LEP *LEPR*	7q31.3 1p31	Leptin and its receptor	Modulator of GnRH secretion	Autosomal recessive	Severe obesity and normosmic IHH
TAC3 *TACR3*	12q13-12 4q25	Neurokinin B and its receptor	Stimulation and inhibition of GnRH secretion	Autosomal recessive	Normosmic IHH
WDR11	10q	WD protein	Development of olfactory neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
CHD7	8q12.1-q12.2	Chromodomain helicase DNA-binding protein	Positive regulator of ribosomal RNA biogenesis	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
SEMA3A	7p12.1	Semaphorin-3A	Axonal path finding of GnRH neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome
HS6ST1	Xq26.2	Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1	Heparan sulfate modifier	Complex trait	Kallmann syndrome or normosmic IHH

Tabela 3 Alguns genes associados ao hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático**, adaptado de** Silveira, L.F. and A.C. Latronico, *Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(5): p. 1781-8.**[1]**

2.7. Tratamento

No HH o tratamento tem dois objectivos, o principal é a virilização, e em casos em que o doente tenha interesse, a fertilidade.

O tratamento do HH masculino, na maioria dos casos, é feito com reposição hormonal. O principal objectivo é atingido com a testosterona, no entanto este tratamento não é eficaz na fertilidade. No segundo caso esta que pode ser feita usando gonadotropina coriónica humana (hCG) e gonadotropina da menopausa humana (hMG), e mais recentemente surgiram a gonadotrofinas recombinantes humanas (rhFSH e rhLH) e GnRH. Estas últimas, teoricamente, têm maior capacidade de mimetizar a estimulação hormonal fisiológica, no entanto têm custos muitos elevados, por esse motivo, o seu uso na prática clínica ainda se encontra limitado. [18]

Atualmente, não existe um esquema terapêutico de substituição hormonal consensual. É necessário determinar que tipo de HH o doente tem para estabelecer a melhor estratégia terapêutica. O principal objectivo do tratamento é melhorar as queixas clínicas dos doente e possibilitar uma fertilidade normal, com melhoria do volume testicular e da espermatogénese. Nos doentes em que não ocorreu o normal desenvolvimento pubertário, deve-se tentar que esse ocorra na idade própria.

Hoje em dia a terapêutica mais comummente aceite para indução do desenvolvimento pubertário será testosterona injetável intramuscular, com início por volta dos 12-13 anos de idade, e a dose irá sendo ajustada consoante as necessidades das diferentes fases da puberdade, evitando o encerramento epifisário precoce. Um dos esquemas possíveis é iniciar enantato de testosterona na dose 50-100 mg mensalmente e aumentar gradualmente a cada 6 meses até 100-150 mg mensalmente, durante 3 a 4 anos. A dose de manutenção preconizada é de 250 mg a cada 3 semanas.[19] Há autores que defendem que o tratamento inicial de indução pubertária em adolescentes poderá ser feita com hCG exógeno ou hCG mais FSH,

resultando num crescimento testicular e melhores hipóteses de fertilidade no futuro, comparando com o tratamento de reposição com enantato de testosterona.[1]

Existem outras formas de administração de testosterona, além da intramuscular, como as preparações transdérmicas, comprimidos orais ou para administração parentérica. As formas orais são pouco usadas porque desta forma a testosterona é pouco activa devido a inactivação hepática. Então geralmente são usadas os sais de testosterona por via intramuscular.

Com base nos tratamentos clínicos atuais, o hCG normalmente é usado como substituto da atividade da LH, permitindo a estimulação da secreção de testosterona pelas células de Leydig; e o hMG é usado genericamente como substituto da atividade da FSH, estimulando a proliferação e maturação das células germinativas. A testosterona apenas é eficaz na indução e manutenção dos caracteres sexuais secundários, e na melhoria da função sexual, mas não restaura a fertilidade.

Nos casos em que existe um panhipopituitarismo é indispensável fazer o tratamento de todos os défices hormonais, concomitantemente com o tratamento do HH. Consoante o défice em causa, podem ser necessários a levotiroxina, hidrocortisona ou hormona do crescimento.

A reposição de testosterona em indivíduos saudáveis, com níveis hormonais normais, pode afectar a capacidade reprodutiva. O excesso de testosterona, sob eixo hipotálamo-hipófise-gónadas normal, irá exercer um efeito de feedback negativo sob a produção de gonadotrofinas pela hipófise, podendo levar mesmo a um HH iatrogénico com diminuição do esperma e azoospermia. Por este motivo deve-se ter certeza do diagnóstico, antes de iniciar qualquer terapêutica.

2.8. Monitorização

Durante a monitorização, deve-se fazer um exame físico completo ao doente, com especial atenção para determinar se houve alguma alteração dos caracteres sexuais

secundários. Deve-se fazer o registo do volume testicular do doente, com orquidometro de Prader ou a ecografia escrotal. Além disso, deve ser feito um controlo analítico com hemograma e bioquímica, e doseamentos hormonais. Esta reavaliação deve ser feita preferencialmente de 3 em 3 meses, enquanto o tratamento decorre.

O acompanhamento dos doentes com HH deve ser feito em centros especializados e com acesso a vários especialistas, desde o diagnóstico até ao tratamento e sua monitorização.

Quando se opta pelo tratamento com testosterona, este deve ser mantido a longo-prazo, porque normalmente a sua interrupção leva a regressão clínica do doente. Até à data, o tratamento de reposição hormonal com testosterona em homens não demonstrou aumentar o risco de cancro.[20] No entanto, devemos estar atentos aos eventuais efeitos adversos da terapêutica com testosterona, como a policitémia, acne, seborreia cutânea, perda de cabelo, aumento do volume prostático, alterações do humor, inibição da espermatogénese. O uso de testosterona ou derivados tem como contra-indicações: cancro da próstata ou em indivíduos com elevado risco para este carcinoma, tumores hepáticos, hipercalcémia, na insuficiência cardíaca, renal ou hepática, em casos de hematócrito superior a 50%, apneia obstrutiva do sono grave não controlada.

Na terapêutica feita com hCG ou hCG+hMG, o doente sente melhorias após 6 meses de terapêutica, no entanto, nesta altura o volume testicular e a espermatogénese ainda se mantêm abaixo do esperado, nestes casos pode-se manter o tratamento por um período mais prolongado, que não deve exceder os 18 meses.[5]

Normalmente, qualquer um destes tratamento é bem tolerado, talvez porque o doente sente a melhoria na sua qualidade de vida e no seu bem-estar.

3. Infertilidade Masculina

3.1. Definição

A infertilidade define-se como a incapacidade de um casal sexualmente activo, sem uso de contracepção, conseguir uma gravidez espontânea no espaço de um ano.

Existem alguns factores prognóstico que podem influenciar a probabilidade de engravidar, são: a duração da infertilidade, se se trata de uma infertilidade primária ou secundária, o resultado do espermograma, e a idade e condições de fertilidade da mulher.

Cerca de um em cada sete casais europeus sofrem de algum transtorno de saúde que afecta a sua capacidade reprodutiva. Aproximadamente 7% dos homens sofrem de problemas de fertilidade.[21] O comprometimento da produção ou função espermática pode estar relacionada com factores congénitos ou adquiridos. Cerca de 50% dos casos são idiopáticos, ou seja, não existe nenhuma causa identificável.[21]

O estudo de um casal infértil deve-se iniciar após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas, na tentativa de engravidar. No entanto, pensa-se que cerca de metade dos casais, que não conseguiram conceber durante o primeiro ano, irão conseguir no decorrer do segundo ano. No caso de existirem factores de risco conhecidos para infertilidade do casal deve-se iniciar a investigação mais precocemente.

O HH é uma causa rara de infertilidade masculina, no entanto muitas vezes reversível.

3.2. Estudo

Para o estudo de um casal infértil deve-se fazer um estudo simultâneo da mulher e do homem, e com uma equipa multidisciplinar, com a participação da Endocrinologia, Urologia, Ginecologia, Genética Médica, Imagiologia, e outros. Neste trabalho irá ser desenvolvido o estudo no âmbito da fertilidade masculina, da vista da endocrinologia. Actualmente pensa-se que o HH poderá manifestar-se mais comummente como casos de infertilidade masculina do que se estimava anteriormente.[22]

O restante estudo depende se estamos a estudar um doente com diagnóstico de HH de novo, ou se o doente já estava diagnosticado e em tratamento. O doente com diagnóstico prévio de HH já medicado com testosterona, deve suspender a terapêutica hormonal para reavaliar a funcionalidade do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e da sua situação hormonal. E assim determinar a possível reversibilidade da fertilidade sem necessidade de outras intervenções terapêuticas. Só 3 a 4 meses após a suspensão da testosterona o doente deverá ser avaliado clinica, laboratorialmente e efectuar o espermograma. Num doente com diagnóstico de novo de HH, deve-se efectuar todo o estudo para determinar a etiologia e o tipo de HH descrito anteriormente, e simultaneamente, poderá efectuar o espermograma.

Deverá ser feita uma reavaliação do volume testicular do doente. Nestes casos o volume testicular médio incial costuma ser de 6 cc (intervalo 4-14cc).[10] Este pode ser estimado usando um orquidometro de Prader ou recorrendo à ecografia escrotal, com referido anteriormente.

Segundo as *guidelines* sobre infertilidade masculina da sociedade europeia de urologia, existem vários parâmetros a ter em conta na realização do espermograma, são: o volume de esperma, o pH, a concentração de espermatozoides, o número total de espermatozóides, a morfologia dos espermatozoides, a concentração espermática (10^6 por mL), a motilidade total, a mobilidade progressiva, a percentagem de espermatozoides vivos, leucócitos peroxidase positivos, o teste *Immunobead*, o teste de Reacção anti-globulina mista, concentração de zinco, frutose e glucosidase neutral. Se os valores tiverem normais, em princípio, só será necessário um teste. Se os resultados estiverem alterados, o espermograma deve ser repetido pelo menos mais duas vezes. Podemos distinguir três alterações possíveis neste teste, que podem coexistir no mesmo doente, são a oligozoospermia (< 20 milhões espermatozoides/ml), astenozoospermia (< 50% espermatozoides móveis), teratozoospermia <14% formas normais). Apesar de existirem parâmetros normais convencionados, em muitos

casos é complicado determinar se os valores de determinado indivíduo correspondem a um caso de infertilidade ou não.

A morfologia dos espermatozoides parece ser o parâmetro mais informativo em relação à qualidade do esperma, para distinguir os indivíduos férteis e inférteis. Contudo, nenhum dos parâmetros, sozinho ou combinado, pode ser diagnóstico da infertilidade.[23]

O estudo hormonal já descrito é importante para determinar a etiologia da infertilidade. Apesar de existirem variações diárias dos valores de FSH, um único doseamento sérico é representativo da valor estimado de FSH no indivíduo.[24] A concentração de FSH reflete o estado da espermatogénese.

Actualmente, o estudo genético é importante no estudo das causas congénitas de HH ou de outras causas de infertilidade. Além de permitir fazer um diagnóstico do indíviduo, possibilita realizar aconselhamento genético adequado. Em cerca de 15% dos casos de infertilidade masculina pode ser diagnosticado um factor genético.[21] Num futuro próximo, a identificação das mutações pode ser importante não apenas para o diagnóstico, mas também com utilidade no prognóstico para definir o melhor tratamento e interpretar de melhor forma os resultados.

3.3. Tratamento da fertilidade

Antes de iniciar qualquer tratamento, o diagnóstico deve estar definido, para que a terapêutica seja a mais correcta, de modo a evitar os inconvenientes que podem advir de algum dos tratamentos.

O principal objectivo do tratamento é restaurar a fertilidade normal do casal e, assim, possibilitar uma indução natural da gravidez.

Perante um caso de infertilidade já estudado, existem várias hipóteses de tratamento, que poderão ser usadas, dependendo de diversos factores, como a causa da infertilidade, o

desejo/vontade do casal, e outros; poderá ser cirúrgico, com fármacos, reprodução assistida, psicoterapia ou aconselhamento e acompanhamento psicológico.

No tratamento da infertilidade devida a HH, temos de determinar se se trata de um défice hipotalâmico, hipofisário ou um panhipopituitarismo. Como já foi referido anteriormente, o HH é uma causa possivelmente reversível de infertilidade. Com um tratamento adequado com gonadotrofinas é possível o casal conceber naturalmente na maioria dos casos (mesmo com contagem de esperma relativamente baixa, e se a mulher for fértil).[21] Contudo, o tratamento do HH é bastante complexo, porque existe uma dificuldade em conseguir mimetizar a secreção fisiológica de gonadotrofinas e testosterona. É o ritmo pulsátil fisiológico da secreção hormonal que estimula corretamente a espermatogénese e a resposta testicular, essenciais à restauração da fertilidade. Nas situações de HH hipotalâmico com hipófise funcionante poderá ser eficaz a administração pulsátil por bomba da GnRH mimetizando a secreção fisiológica. No casos de HH hipofisário também se podem usar as gonadotrofinas. Se existir um hipopanpituitarismo devem ser corrigidos todos os défices simultaneamente.

Actualmente o esquema terapêutico mais usado combina hCG e FSH. Nos adultos sem desenvolvimento pubertário adequado um dos esquemas preconizados é 1000U de hCG e 75U de FSH diariamente, por injecção subcutânea ou intramuscular. As doses de hCG deverão ser ajustadas segundo os níveis séricos de testosterona. Com este esquema, a maioria dos doentes, atinge os valores de testosterona normais após 6 meses de tratamento contínuo, e mais de 80% conseguem atingir espermatogénese.[1] Nos doentes que se apresentem com desenvolvimento pubertário normal, poderá começar-se apenas com hCG durante 6 meses, e se após esse período o doente mantiver a azoospermia adiciona FSH à terapêutica. Outro tratamento que pode ser usado é a combinação de 2000U de hCG e 75 U de hMG, 3 vezes por

semana. Todos estes esquemas parecem ter eficácia semelhante tanto na fertilidade como na melhoria do quadro clínico devido ao défice de testosterona.

Para a terapêutica com GnRH é necessário usar uma bomba de infusão pulsátil com libertação a cada 2 horas de doses de 100 a 400 ng/kg, por via subcutânea na parede abdominal. Este tratamento deve-se prolongar por cerca de 4 meses.[6] Só pode ser utilizada em doentes com HH de causa hipotalâmica com hipófise funcionante. Esta terapêutica ainda tem um custo muito elevado, o que pode ser um entrave à sua utilização. Existe apenas um ligeiro risco de infecção no local do cateter. A maioria dos estudo não demonstrou vantagem deste tratamento com GnRH sobre a terapêutica convencional com gonadotrofinas, nos valores séricos de testosterona, na indução da espermatogénese, na qualidade do esperma ou na percentagem de gravidezes.[19]

Podem existir outras situações coexistentes que afectem a fertilidade e que deverão ser procuradas e estudadas. Um exemplo é ser a presença simultânea de um HH e um varicocelo. Nestes casos o tratamento eficaz do varicocelo com varicocelectomia pode melhorar o estado hormonal do individuo e, consequentemente, a fertilidade.[25]

Recentemente surgiu um novo tratamento com Citrato de Clomifeno, com possível interesse no tratamento do HH e a infertilidade masculina. O citrato de clomifeno é um modulador selectivo dos receptores de estrogénio, que bloqueia a inibição dos estrogénios sobre a hipófise, o que leva ao aumento da secreção de FSH e LH hipofisárias. Para que esta terapêutica seja eficaz, o indivíduo terá de ter hipófise e testículos com capacidade funcional normal. Tem as vantagens de ser um tratamento com baixo custo e raros efeitos secundários, e aparentemente com eficácia semelhante.[26]

3.4. Resultados

Para comprovar a eficácia do tratamento, a melhor prova é o aparecimento de uma gravidez natural após a instituição da terapêutica adequada ao homem do casal infértil.

Consideramos que a indução da espermatogénese foi bem sucedida quando no esperma ejaculado aparecem espermatozóides.

A concepção espontânea pode ocorrer 6-9 meses após o início do tratamento com gonadotrofinas, mas em alguns casos pode demorar mais de 2 anos. Normalmente, o tempo necessário para que a terapêutica restaure a espermatogénese é superior a 3 meses.[6] Este é o tempo necessário para que os testículos consigam produzir os primeiros espermatozoides. É possível afirmar que a espermatogénese induzida pelas gonadotrofinas ocorrer mais cedo e de forma mais eficaz nos doentes com HH secundário do que com HH idiopático, por isso, podemos esperar que o tempo necessário para uma gravidez também depende da causa e do tipo de HH.

Volume testicular normal, desenvolvimento pubertário completo, maior idade, ausência de outros fatores de infertilidade (criptorquidia, varicocelo, etc.) e a ausência de panhipopituitarismo são bons preditores para uma melhor resposta ao tratamento da infertilidade nos casos de HH.

Em alguns artigos é referido que a combinação de hCG e FSH ou terapêutica com GnRH pulsátil são mais eficazes no aumento do volume testicular e na indução da espermatogénese nos doentes com HH do que a combinação de hCG e hMG, no entanto outros estudos referem que não existe diferença entre elas.[5]

Em mais de 10% dos casos, o doente com HH, sujeito a terapêutica com gonadotrofinas, consegue manter os níveis plasmáticos de testosterona normais e uma espermatogénese normal e eficaz, mesmo após a suspensão da terapêutica.[27] Este situação denomina-se como HH reversível, e o seu mecanismo fisiopatológico ainda não se encontra esclarecido, contudo pensa-se que ocorre devido a plasticidade neuronal das células produtoras de GnRH.[6] O tempo necessário de espera que se deve aguardar após a suspensão até fazer uma nova avaliação para determinar se há ou não reversibilidade, depende da semi-

vida do medicamento, do esquema terapêutico utilizado e a via de administração. Para a bomba de infusão de GnRH deve-se esperar duas semanas ou mais, para a testosterona por via transdérmica são necessárias no mínimo quatro semanas, para as injecções intramusculares de testosterona ou de hCG seis a oito semanas ou mais.[27]

Deve-se recomendar o casal a recorrer a reprodução medicamente assistida, se após 12 meses de tratamento não ocorrer gravidez ou se os níveis de concentração espermática se mantiverem inferiores a 5 milhões/ml.[2] As técnicas que se encontram actualmente disponíveis são a inseminação intrauterina, a fertilização in vitro e a injecção intracitoplasmática de espermatozoide. Nos casos em que não é possível obter espermatozoides viáveis pela ejaculado, poderá tentar-se técnicas mais invasivas, como aspiração microcirúrgica epididimal ou a extracção testicular. Para esta abordagem seja eficaz a mulher terá de ter condições para engravidar. Se mesmo assim o casal não conseguir uma gestação, devemos procurar informá-lo sobre as alternativas disponíveis, recorrer a um dador de esperma ou a adopção.

Num artigo refere que para se interpretar os resultados do tratamento é preciso ter em consideração as variações circadianas da qualidade do esperma, por exemplo, o aumento do número de espermatozoides na primavera e a diminuição durante o outono, e ainda, maior motilidade durante o outono e o inverno.[28]

Muitos estudos controlados sobre o tratamento da infertilidade masculina demonstraram que houve uma melhoria dos parâmetros do espermograma também no grupo placebo, por isso, deve-se ter em atenção que a estimulação excessiva na tentativa de aumentar os valores do espermograma deve ser evitada.[28]

Como em qualquer outra situação clínica, devemos ter sempre em atenção que existem diversos factores a ter em consideração, que podem afectar o tratamento, como por exemplo os hábitos, os antecedentes, a medicação do doente, a adesão à terapêutica, que muitas vezes

são esquecidos. Por este motivo é importante realçar que uma boa história clínica é sempre importante, mesmo após o tratamento, e pode ser esclarecedora quando este falha.

Os tratamentos para a infertilidade podem ser longos e ineficazes, o que podem ter um grande impacto emocional sobre o casal. Deve-se ter em atenção o stress psicológico do casal e nunca hesitar em aconselhar ou encaminhar para ajuda profissional, quando se achar conveniente, porque pode ser fundamental para obter bons resultados.

3.5. Monitorização

Existem alguns parâmetros clínicos e analíticos que pudemos utilizar para determinar se o tratamento estará a ser eficaz. Um dos parâmetros que pode ser usado é o doseamento da Inibina-B. Este é um bom preditor da restauração da espermatogénese, valores elevados indicam espermatogénese normal e eficiente.[29]

Devemos estar atentos ao efeitos adversos que este tipo de terapêutica poderá dar, nomeadamente ao excesso de dosagem, que pode ser deletério para a saúde do doente, e pode ser facilmente revertido pelo ajustamento das doses. Por exemplo, a ginecomastia pode aparecer em mais de um terço dos doentes a fazer terapêutica hormonal com testosterona ou gonadotrofinas, e normalmente só acontece quando se usam doses supra-fisiológicas.[19]

4. Discussão e Conclusão

Quando pensamos em infertilidade temos de pensar numa panóplia de causas, e que se trata de um problema que afecta duas pessoas, e a causa poderá ser de apenas uma ou de ambas. No sexo masculino existem diversos factores e condições patológicas que podem afectar a sua capacidade reprodutiva.

O HH é uma patologia rara, caracterizada por défice FSH, LH e de testosterona, de origem hipotalâmica ou hipofisária que além de afectar a fertilidade do homem, tem repercussões no seu desenvolvimento pubertário, afecta o seu bem estar. É importante o reconhecimento da sintomatologia conduzindo a um diagnóstico e tratamento precoces. As causas mais comuns de HH isolado são a Síndrome de Kallmann e suas variantes, e HH idiopático normósmico. Hoje em dia já é possível determinar alguns dos genes envolvidos nestas patologias. Daqui a importância do diagnóstico genético.

Actualmente existem diversos esquemas terapêuticos disponíveis que se podem utilizar. Todos eles parecem ter uma eficácia semelhante, tanto na recuperação da fertilidade como na indução do desenvolvimento pubertário. A escolha do tratamento é individualizada e depende de vários factores.

Neste trabalho, salienta-se a necessidade de fazer um diagnóstico etiológico correcto do HH, o que permitirá orientar o tratamento quer na infertilidade quer o de manutenção. A infertilidade resultante do HH é rara, mas precisa de especial atenção, porque na maioria dos casos isolados pode ser reversível espontaneamente ou com a terapêutica adequada.

Referências Bibliográficas

1. Silveira, L.F. and A.C. Latronico, *Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(5): p. 1781-8.
2. Oldereid, N.B., T. Abyholm, and T.G. Tanbo, *Spermatogenesis and fertility outcome in male hypogonadotrophic hypogonadism.* Hum Fertil (Camb), 2010. **13**(2): p. 83-9.
3. Milsom, S., et al., *Treatment of infertility with hypogonadotropic hypogonadism: 10-year experience in Auckland, New Zealand.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012. **52**(3): p. 293-8.
4. Bonomi, M., et al., *New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism.* Asian J Androl, 2012. **14**(1): p. 49-56.
5. Yang, L., et al., *Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience.* Int Urol Nephrol, 2012. **44**(2): p. 393-9.
6. Fraietta, R., D.S. Zylberstejn, and S.C. Esteves, *Hypogonadotropic hypogonadism revisited.* Clinics (Sao Paulo), 2013. **68 Suppl 1**: p. 81-8.
7. Nachtigall, L.B., et al., *Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism--a treatable form of male infertility.* N Engl J Med, 1997. **336**(6): p. 410-5.
8. Yong, E.L., et al., *Induction of spermatogenesis in isolated hypogonadotrophic hypogonadism with gonadotrophins and early intervention with intracytoplasmic sperm injection.* Hum Reprod, 1997. **12**(6): p. 1230-2.
9. Giagulli, V.A., *Absence of effect of recombinant growth hormone to classic gonadotropin treatment on spermatogenesis of patients with severe hypogonadotropic hypogonadism.* Arch Androl, 1999. **43**(1): p. 47-53.

10. Farhat, R.A.-z., Fatma; Alzahrani, Ali S., *Outcome of gonadotropin theraphy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism.* Springer Science + Business Media, 2009: p. 105-110.

11. Bouligand, J., et al., *Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation.* N Engl J Med, 2009. **360**(26): p. 2742-8.

12. Bhasin, S.J., J. Larry, *Distúrbios dos Testículos e do Sistema Reprodutor Masculino*, in *Medicina Interna de Harrison*, A.E. Ltda, Editor. 2013: Porto Alegre. p. 3010-3027.

13. Martins, S.R., Luís; Cardoso, Helena; Oliveira, Maria João; Borges, Teresa, *Síndrome de Kallmann... Será possível um diagnóstico mais precoce?* Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, 2012: p. 18-22.

14. Frapsauce, C., et al., *Birth after TESE-ICSI in a man with hypogonadotropic hypogonadism and congenital adrenal hypoplasia linked to a DAX-1 (NR0B1) mutation.* Hum Reprod, 2011. **26**(3): p. 724-8.

15. Margolin, D.H., et al., *Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination.* N Engl J Med, 2013. **368**(21): p. 1992-2003.

16. Seminara, S.B., et al., *The GPR54 gene as a regulator of puberty.* N Engl J Med, 2003. **349**(17): p. 1614-27.

17. Kim, H.G., et al., *WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome.* Am J Hum Genet, 2010. **87**(4): p. 465-79.

18. Gibreel, A. and S. Bhattacharya, *Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment.* Biologics, 2010. **4**: p. 5-17.

19. Han, T.S. and P.M. Bouloux, *What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism?* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(6): p. 731-7.

20. Nangia, A.K., *The treatment of hypogonadism in men of reproductive age.* Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 678-9.

21. Krausz, C., *Male Infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011.

22. Chudnovsky, A. and C.S. Niederberger, *Gonadotropin therapy for infertile men with hypogonadotropic hypogonadism.* J Androl, 2007. **28**(5): p. 644-6.

23. Guzick, D.S., et al., *Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men.* N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1388-93.

24. Gordetsky, J., E. van Wijngaarden, and J. O'Brien, *Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population.* BJU Int, 2012. **110**(4): p. 568-72.

25. Zohdy, W., S. Ghazi, and M. Arafa, *Impact of varicocelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility.* J Sex Med, 2011. **8**(3): p. 885-93.

26. Taylor, F. and L. Levine, *Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost.* J Sex Med, 2010. **7**(1 Pt 1): p. 269-76.

27. Raivio, T., et al., *Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.* N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 863-73.

28. Haidl, G., *Management strategies for male factor infertility.* Drugs, 2002. **62**(12): p. 1741-53.

29. Resorlu, B., et al., *Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism.* Hum Fertil (Camb), 2009. **12**(4): p. 204-8.