

Kallmanns syndrom

Vi använder kakor för att förbättra webbplatsen

Den här webbplatsen använder kakor (cookies) för att underlätta ditt besök och för att göra webbplatsen bättre. [Läs mer om kakor.](#)

Diagnos: Kallmanns syndrom

- Synonymer: Hypogonadotrop hypogonadism

Innehåll

- [ICD-10](#)
- [Sjukdom/tillstånd](#)
- [Förekomst](#)
- [Orsak](#)
- [Ärftlighet](#)
- [Symtom](#)
- [Diagnostik](#)
- [Behandling/stöd](#)
- [Forskning](#)
- [Resurser på riks- och regionnivå](#)
- [Intresseorganisationer](#)
- [Kurser, erfarenhetsutbyte](#)
- [Ytterligare information](#)
- [Litteratur](#)
- [Författare/granskare/redaktion](#)

Publiceringsdatum: 2017-12-04

Version: 3.0

ICD-10

E23.0

Sjukdom/tillstånd

Kallmanns syndrom är en endokrin sjukdom som leder till brist på könshormoner. Den brukar därför oftast upptäckas när puberteten uteblir. Ett annat tecken på Kallmanns syndrom är att luktsinnet är nedsatt eller saknas helt (anosmi). Eftersom könshormonerna östrogen och testosteron normalt är av betydelse för skelettutvecklingen under puberteten finns risk för benskörhet. Syndromet förekommer hos båda könen men är vanligare hos män.

Flera organ kan påverkas. Hos pojkar kan penis vara underutvecklad och testiklarna har inte alltid vandrat ned till pungen. Ibland föds barn med Kallmans syndrom med läpp-gomspalt. När det finns flera yttre tecken och symtom kan diagnosen ställas tidigt.

Puberteten kan sättas igång genom behandling med könshormon och könsmognaden blir då normal. Eftersom könskörtlarna (äggstockar och testiklar) oftast inte påverkas av behandlingen behövs det särskild hormonbehandling för att personer med Kallmanns syndrom ska kunna skaffa barn.

Kallmanns syndrom beskrevs första gången 1944 av den tysk-amerikanske psykiatern och genetikern Franz Kallmann, men redan 1856 hade den spanske läkaren Aureliano Maestre de San Juan beskrivit en patient som hade underutvecklade könsorgan och saknade luktsinne.

Förekomst

Den exakta förekomsten är inte känd, men det uppskattas att ungefär 10 av 100 000 män och färre än 2 av 100 000 kvinnor har Kallmanns syndrom. Det skulle innebära att det i Sverige finns drygt 1 200 personer med syndromet.

Att sjukdomen är ungefär fem gånger vanligare hos män än hos kvinnor beror på att en variant av Kallmanns syndrom

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Utskriftsdatum: 23 januari 2019

Kallmanns syndrom

orsakas av en förändrad (muterad) gen på X-kromosomen (se under Ärtflighet). Varianter som inte är kopplade till X-kromosomen förekommer lika ofta hos flickor som hos pojkar.

Orsak

Vid Kallmanns syndrom bildas inte könshormoner (hypogonadotropism). Det beror på att mellan hjärnans hormoncentral, hypotalamus, inte skickar ut gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) till hypofysen. Hypofysen är en endokrin körtel som normalt svarar på GnRH genom att producera två gonadotropinhormon: follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH). FSH och LH stimulerar könskörtelfunktionen och gör så att äggstockarna kan producera östrogen och gestagen och att testiklarna bildar testosteron.

Orsaken till att hypofysen inte bildar GnRH är att de nervceller som producerar hormonet inte vandrat från vävnad i näsan till hypotalamus under fosterutvecklingen.

Luktsinnet är nedsatt på grund av att luktnerven inte har utvecklats i hjärnans primära luktområde, den så kallade luktbluben i mellan hjärnan.

Hos de flesta med Kallmanns syndrom har ingen ärtflighet kunnat visas. Hos knappt hälften har en förändrad gen (mutation) identifierats och flera gener har kunnat kopplas till syndromet. De har olika ärtflighetsmönster (se under Ärtflighet).

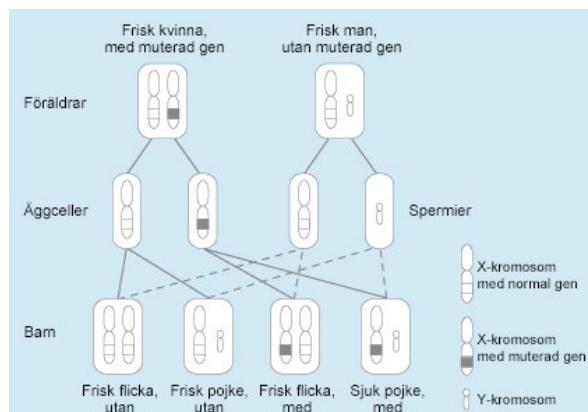
Den vanligaste genetiska orsaken är en mutation i genen *ANOS1* på korta armen av X-kromosomen (Xp22.3). *ANOS1* är en mall för tillverkningen av (kodar för) proteinet anosmin-1 som fungerar som ett cellklistre och påverkar luktreceptorernas nervtrådar (axoner). Den näst vanligaste är en mutation i *FGFR1* på den korta armen av kromosom 8 (8p12), som kodar för tillväxtfaktorreceptorn FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1). *ANOS1* och *FGFR1*-mutationer finns hos 20 procent av alla med Kallmanns syndrom. Det finns också andra gener som om de är muterade ger Kallmanns syndrom.

Gen	Protein	Lokalisation	Ärtflighet
<i>ANOS1</i>	anosmin-1	Xp22.31	X-kromosombunden recessiv
<i>FGFR1</i>	fibroblast growth factor receptor 1	8p11.23-p11.22	autosomal dominant
<i>PROKR2</i>	prokineticin receptor 2	20p12.3	autosomal dominant, autosomal recessiv
<i>PROK2</i>	Prokineticin	3p13	autosomal dominant
<i>CHD7</i>	chromodomain helicase dna-binding protein 7	8q12.1-q12.2	autosomal dominant
<i>FGF8</i>	androgen-induced growth factor	10q24.32	autosomal dominant
<i>SOX10</i>	SRY (sex determining region Y)-box 10	22q13.1	autosomal dominant

Tabell. Gener som när de är muterade orsakar Kallmanns syndrom.

Ärtflighet

Den variant av Kallmanns syndrom som kopplas till en mutation i *ANOS1* nedärvs X-kromosombundet recessivt. Mutationen finns då på X-kromosomen, som är en av de könsbestämmande kromosomerna. Män har en X-kromosom och en Y-kromosom, medan kvinnor har två X-kromosomer. X-kromosombundet recessivt ärtfliga sjukdomar förekommer som regel bara hos män och nedärvs via vanligen friska kvinnliga bärare av en normal och en muterad gen. Sannolikheten för söner till kvinnliga bärare av en muterad gen att få sjukdomen är 50 procent, och för döttrar är sannolikheten 50 procent att bli friska bärare av en muterad gen.



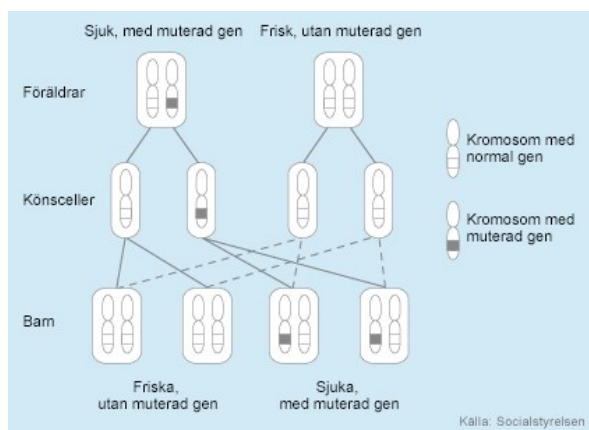
Kallmanns syndrom



Figur. X-kromosombunden recessiv nedärvning från frisk kvinna, med muterad gen

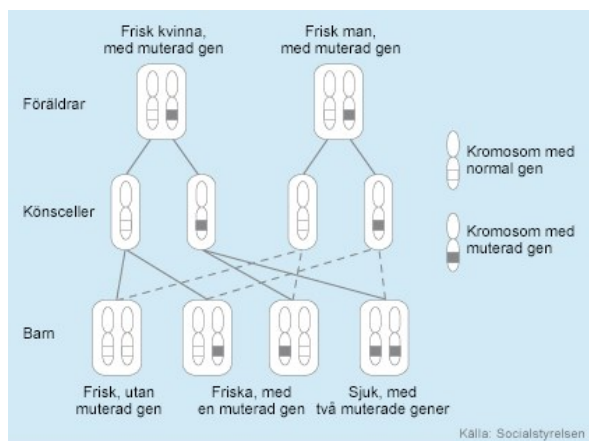
En man med en X-kromosombunden recessivt ärftlig sjukdom kan inte överföra den till sina söner, men alla döttrar blir bärare av den muterade genen.

Mutationer i *FGFR1*, *PROKR2*, *PROK2* och *SOX10* har autosomal dominant nedärvning. Det innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få sjukdomen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.



Figur. Autosomal dominant nedärvning

Autosomal recessiv nedärvning förekommer också, vilket innebär att båda föräldrarna är friska bärare av en muterad gen. Vid varje graviditet med samma föräldrar är sannolikheten 25 procent att barnet får den muterade genen i dubbel uppsättning (en från varje förälder). Barnet får då sjukdomen. Sannolikheten för att barnet får den muterade genen i enkel uppsättning är 50 procent. Då blir barnet, liksom föräldrarna, frisk bärare av den muterade genen. Sannolikheten att barnet varken får sjukdomen eller blir bärare av den muterade genen är 25 procent.



Figur. Autosomal recessiv nedärvning

Om en person med en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom, som alltså har två muterade gener, får barn med en person som inte har den muterade genen ärver samtliga barn den muterade genen i enkel uppsättning. De får då inte sjukdomen. Om en person med en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom däremot får barn med en frisk bärare av den muterade genen i enkel uppsättning är sannolikheten 50 procent att barnet får sjukdomen. Sannolikheten för att barnet blir frisk bärare av den muterade genen är också 50 procent.

Kallmanns syndrom

Kallmanns syndrom uppkommer ofta som en nymutation. Mutationen har då oftast skett i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermier). Sannolikheten att de på nytt får ett barn med sjukdomen uppskattas till mindre än 1 procent. Den nyuppkomna mutationen hos barnet blir dock ärftlig och kan föras vidare till nästa generation.

Symtom

Kallmanns syndrom upptäcks ofta om puberteten uteblir, men ibland upptäcks syndromet redan vid födseln. Det kan bero på att pojken har yttre tecken som att penis är mycket liten eller att testiklarna inte vandrat ned i pungen, i kombination med till exempel läpp-gomspalt.

Det kan finnas stora skillnader i hur sjukdomen yttrar sig, även vid ärftliga former inom samma familj och mellan enäggstvillingar.

För pojkar innebär en utebliven pubertetsutveckling att den normala tillväxtspurt utblir. De kommer inte heller i målbrottet och penis förblir liten. Ibland finns viss behåring runt penis och i armhålorna vilket beror på att en del manligt könshormon bildats i binjurarna.

Hos flickor uteblir menstruationsstarten (menarche) och bröstutvecklingen. Utan behandling leder syndromet till infertilitet.

Kännetecknande för personer med Kallmanns syndrom är att de saknar luktsinne eller att luktsinnet är nedsatt på grund av att luktnerven inte utvecklats. Många är själva inte medvetna om att deras luktsinne är påverkat förrän det upptäcks vid en undersökning.

Det är vanligt att personer med syndromet har långa armar och ben. Det beror på bristen på könshormon som gör att tillväxtzonerna (epifyserna) inte slutar som de ska. Tillväxtperioden blir därför längre än normalt. Risken för bensjukhet (osteoporos) ökar också, eftersom benmassan normalt byggs upp under puberteten med hjälp av testosteron och östrogen.

Spegelrörelser (synkinesier) i de övre extremiteterna förekommer hos en del med Kallmanns syndrom. Det innebär att den ena kroppshalvan ofrivilligt gör samma rörelser som den andra kroppshalvan.

En del föds med läpp-gomspalt och en del har hjärtfel. Ibland saknas en njure, ibland båda.

En del med syndromet saknar ett eller ett par tandanlag (hypodonti).

Hörseln kan vara nedsatt. Ibland förekommer ofrivilliga snabba ögonrörelser (nystagmus) och en del får hängande ögonlock (ptos). Hos en del är färgseendet påverkat.

Diagnostik

Diagnosen ställs när könskörtlarna har låg funktion på grund av brist på GnRH i kombination med att luktsinnet saknas. En undersökning med magnetkamera (MR) kan ibland visa att luktkulberna är underutvecklade eller saknas. Misstanke om syndromet kan också uppstå i samband med att ultraljudsundersökning under graviditeten visar att fostret saknar en eller båda njurarna.

Diagnosen kan fastställas med DNA-analys.

I samband med att diagnosen ställs är det viktigt att familjen erbjuds genetisk vägledning, vilket innebär information om sjukdomen och hur den ärvs. Bedömning av sannolikheten för att andra i familjen ska insjukna ingår också, liksom information om vilka möjligheter till diagnostik som då finns. Om mutationen i familjen är känd finns det för många ärftliga sjukdomar möjlighet till anlagsbärrar- och fosterdiagnostik, liksom preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) i samband med provrörsbefruktning.

Behandling/stöd

Den uteblivna pubertetsutvecklingen behandlas genom att tillföra könshormon. Behandlingen påbörjas före 16 års ålder och gör att den kroppsliga utvecklingen kommer igång och könsmognaden blir normal. Könskörtlarna påverkas oftast inte av behandlingen. Därför ges vid behov särskild fertilitetsbehandling.

Det finns ingen behandling som gör att personer med Kallmanns syndrom kan känna lukter.

Hormonbehandling

Pojkar med underutvecklad penis kan redan som nyfödda behandlas med en salva med det manliga könshormonet dihydrotestosteron (DHT), som gör att penis växer.

För att starta pubertetsutvecklingen hos pojkar krävs behandling med testosteron som ges i form av injektioner, hormonplåster eller gel. Dosen höjs gradvis för att efterlikna en naturlig pubertet. Testosteronbehandlingen fortsätter

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Kallmanns syndrom

sedan oftast under hela livet.

Flickor med Kallmanns syndrom behandlas med könshormoner som kan ges i form av p-piller. Under den första perioden av behandlingen räcker det med tillförsel av östrogen, därefter behövs också gestagen. Hormonbehandlingen leder till menstruationsliknande blödningar. För kvinnor justeras doserna omkring 50-årsåldern, då produktionen av östrogen normalt minskar kraftigt.

För personer som planerar att skaffa barn avbryts behandlingen med könshormoner. I stället ges fertilitetsbehandling med follikelstimulerande hormon (FSH) och luteinstimulerande hormon (LH). Hos kvinnor påverkar hormontillförsel tillväxten av äggstockarna samt produktionen av östrogen och progesteron, medan behandlingen hos män påverkar tillväxten av testiklarna, spermiebildningen och produktionen av testosteron.

En annan behandling innebär att GnRH tillförs i pulser via en pump under huden (subkutant) eller i en ven (intravenöst). GnRH produceras normalt av nervcellerna i hypotalamus och utsöndras rytmiskt, hos kvinnor var 80:e minut och hos män var 120:e minut, och stimulerar då produktionen av FSH och LH.

Övrigt

En operation för att lägga ned testiklarna i pungen görs före ett års ålder. En barnhjärtläkare (barnkardiolog) undersöker hjärtat med ultraljud och EKG samt avgör den fortsatta behandlingen och behovet av uppföljning.

Barn som föds med läpp-gomspalt opereras tidigt. I anslutning till de plastikkirurgiska klinikerna finns multiprofessionella team (kraniofaciala team och läpp-käk-gomspaltteam) med fastlagda rutiner för hur barn och ungdomar med läpp-, käk- och gomspalt följs upp och behandlas.

Barn som saknar tandanlag behöver kontakt med specialister i barntandvård (pedodonti), tandreglering (ortodonti) och tandersättning (protetik).

Vid nedsatt hörsel behövs kontakt med hörselvården, som provar ut hörhjälpmedel.

Benskörhet behandlas utöver hormontillförseln med kalktillskott och bisfosfonater. Fysiska aktiviteter som belastar skelettet är också viktigt för att motverka benskörhet.

I samband med att diagnosen ställs behövs psykologiskt stöd. Barn som fått diagnosen tidigt bör erbjudas psykologiskt stöd löpande under uppväxten utifrån ålder och mognad.

Forskning

Forskning pågår för att se om det finns fler gener som kan förknippas med hypogonadotropism och nedsatt luktsinne, till exempel *NELF* (9q34.3), *WDR11* (4p), *HS6ST1* (2q14.3) och *SEMA3A* (7q21.11).

Den europeiska databasen Orphanet samlar information om forskning som rör ovanliga diagnoser, www.orpha.net, sökord *Kallmann syndrome*.

Den amerikanska databasen ClinicalTrials.gov samlar information om kliniska studier, <https://clinicaltrials.gov>, sökord *Kallmann syndrome*.

Resurser på riks- och regionnivå

Anova - Andrologi, sexualmedicin, transmedicin. Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, tel 08-517 732 00, <http://anova.se/index.html>.

Barnendokrinologiska kliniker finns vid regionsjukhusen.

Centrum för sällsynta diagnoser (CSD) finns vid alla universitetssjukhus. Vid centrumen finns expertteam för olika diagnoser och diagnosgrupper. Kontakta i första hand CSD i din region för att få vägledning, hänvisning och information. Länkar till respektive CSD finns under [Kompetenscentrum ovanliga diagnoser](#).

Resurspersoner

Resurspersonerna svarar på frågor om Kallmanns syndrom.

Docent Stefan Arver, Centrum för andrologi och sexualmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, tel 08-585 800 00, e-post stefan.arver@karolinska.se.

Professor Aleksander Giwercman, Reproduktionsmedicinskt centrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö, tel 040-33 10 00, e-post aleksander.giwercman@med.lu.se.

Barnläkare Sten Ivarsson, forskningsenheten för pediatrik endokrinologi, CRC, Lunds universitet, Skånes

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Kallmanns syndrom

universitetssjukhus, Malmö, tel 040-33 10 00, e-post stenanders.ivarsson@gmail.com.

Docent Ulrik Kvist, Anova - Andrologi, sexualmedicin, transmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, tel 08-517 732 00, e-post ulrik.kvist@karolinska.se.

Intresseorganisationer

Många intresseorganisationer kan hjälpa till att förmedla kontakt med andra som har samma diagnos och deras närstående. Ibland kan de även ge annan information, som praktiska tips för vardagen, samt förmedla personliga erfarenheter om hur det kan vara att leva med en ovanlig sjukdom. Intresseorganisationerna arbetar också ofta med frågor som kan förbättra villkoren för sina medlemmar, bland annat genom att påverka beslutsfattare inom olika samhällsområden.

Riksförbundet Sällsynta diagnoser, tel 072-722 18 34, e-post info@sallsyntadiagnoser.se, www.sallsyntadiagnoser.se, verkar för människor som lever med sällsynta diagnoser och olika funktionsnedsättningar.

The Pituitary Foundation är en engelsk intresseorganisation: www.pituitary.org.uk.

RareConnect, ett internationellt forum för personer med olika sällsynta diagnoser, erbjuder kontakt med andra med Kallmann syndrom, se www.rareconnect.org.

För många ovanliga diagnoser finns det grupper i sociala medier där man kan få information och kommunicera med andra som har samma diagnos och med föräldrar/närstående.

Databasen Orphanet samlar information om intresseorganisationer, framför allt i Europa, www.orpha.net, sökord *Kallmann syndrome*.

Kurser, erfarenhetsutbyte

Nationella funktionen sällsynta diagnoser (NFSD) har ett kalendarium på sin webbplats, med aktuella kurser, seminarier och konferenser inom området ovanliga/sällsynta diagnoser, www.nfsd.se.

[GNRH Network](#) är ett internationellt nätverk för forskare, läkare och patientrepresentanter.

Ytterligare information

Till varje diagnostext i Socialstyrelsens databas om ovanliga diagnoser finns en kort sammanfattning i folderform. Foldraman kan laddas ner och skrivas ut (se under "Mer hos oss" i högerspalten).

Personliga berättelser om hur det är att leva med en ovanlig sjukdom och mycket annan information finns ofta på intresseorganisationernas webbsidor (se under rubriken Intresseorganisationer). Även Nationella funktionen sällsynta diagnoser (www.nfsd.se) och Ågrenska (www.agrenska.se) har personliga berättelser och filmer på sina webbplatser, tillsammans med annan värdefull information.

Databaser

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

www.omim.org

Sökord: *hypogonadotrop hypogonadism with or without anosmia*

GeneReviews (University of Washington)

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116

Sökord: *isolated gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency*

Orphanet, europeisk databas

www.orpha.net

Sökord: *Kallmann syndrome*

Litteratur

Bhagavath B, Xu N, Ozata M, Rosenfield, Bick DP, Sherins RJ et al. Kal1 mutations are not a common cause of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in humans. *Mol Hum Reprod* 2007; 13: 165-170.

Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 272-286.

Cadman SM, Kim SH, Hu Y, González-Martínez D, Bouloux PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67: 231-242.

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Kallmanns syndrom

Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2512-2526.

Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 139-146.

Fechner A, Fong S, McGovern P. A review of Kallmann syndrome: genetics, pathophysiology, and clinical management. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63: 189-194.

Garaffo G, Provero P, Molineris I, Pincioli P, Peano C, Battaglia C et al. Profiling, bioinformatic, and functional data on the developing olfactory/GnRH system reveal cellular and molecular pathways essential for this process and potentially relevant for the Kallmann syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 203.

Kallman FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944; 48: 203-236.

Layman LC. Clinical genetic testing for Kallman syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1860-1862.

Schwartz GA, Wierman ME, Tobet SA. Gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 305-312.

Tommiska J, Käänskö J, Christiansen P, Jørgensen N, Lawaetz JG, Juul A et al. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism in Denmark. *Eur J Med Genet* 2014; 7: 345-348.

Tsai PS, Gill JC. Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 160-171.

Xu N, Qin Y, Reindollar RH, Tho SP, McDonough PG, Layman LC. A mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene causes fully penetrant normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1155-1158.

Författare/granskare/redaktion

De medicinska experter som skrivit det ursprungliga underlaget är docent Ulrik Kvist och docent Stefan Arver, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge i Stockholm.

Revideringen av materialet har gjorts av barnläkare Sten Ivarsson, Skånes universitetssjukhus, Malmö.

En särskild expertgrupp för ovanliga diagnoser, knuten till Göteborgs universitet, har granskat och godkänt materialet före publicering.

Informationscentrum för ovanliga diagnoser vid Göteborgs universitet har ansvarat för redigering, produktion och publicering av materialet.

Publiceringsdatum: 2017-12-04

Version: 3.0

För frågor om texterna i databasen kontakta Informationscentrum för ovanliga diagnoser, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, tel 031-786 55 90, e-post ovanligadiagnoser@gu.se, www.ovanligadiagnoser.gu.se.