

Πρωτοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

Β. ΚΟΪΚΑ¹, Ν.Α. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ²

11

¹ Βιολόγος, Επιστημονική συνεργάτης Εργαστηρίου Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

² Ενδοκρινολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

1. Εισαγωγή

Ο πρωτοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (ΥΥ) προκαλείται από ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών και οφείλεται είτε σε αδυναμία έκκρισης της GnRH στον υποθάλαμο (υποθαλαμικός υπογοναδισμός), ή σε αδυναμία ανταπόκρισης των γοναδοτρόφων κυττάρων στην κατά ώσεις διέγερση της GnRH (υποφυσιακός υπογοναδισμός) και μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Για τη φυσιολογική διέγερση των γοναδοτρόφων κυττάρων είναι απαραίτητη η κατά ώσεις έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο. Η φυσιολογική συχνότητα και το εύρος των ώσεων της GnRH εξασφαλίζει τη λειτουργικότητα του άξονα. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία ενήβωσης, υπογοναδισμό και υπογονιμότητα. Ανεξαρτήτως του επιπέδου και της φύσεως της διαταραχής ο προκαλούμενος υπογοναδισμός δεν οφείλεται σε ενδογενή διαταραχή των γονάδων οι οποίες και διατηρούν την ικανότητα ανταπόκρισης στη διέγερση με γοναδοτροφίνες.

2. Ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (IYY) - σύνδρομο Kallmann (KS)

Η αδυναμία ενήβωσης και ο υπογοναδισμός που προκαλούνται από μεμονωμένη ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών μπορεί να οφείλονται σε αδυναμία σύνθεσης και έκκρισης της GnRH στον υποθάλαμο. Η φυσιολογική διέγερση των γοναδοτρόφων κυττάρων επιτυγχάνεται χάρις στην κατά ώσεις έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο. Η συχνότητα και το εύρος των ώσεων της GnRH καθορίζουν τη λειτουργικότητα του άξονα. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας καθορίζεται από το βαθμό της υποθαλαμικής διαταραχής.

Η παρουσία συνοδού ανοσμίας αναφέρεται ως σύνδρομο Kallmann, ενώ η απουσία άλλων συνοδών ανωμαλιών χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (ΙΥΥ). Και οι δύο οντότητες φαίνεται να αποτελούν επικαλυπτόμενες κλινικές εκφάνσεις της ανεπάρκειας GnRH και όχι απόλυτα ξεχωριστές οντότητες. Το σύνδρομο Kallmann οφείλεται σε αδυναμία μετανάστευσης των νευρώνων της GnRH κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής από το οσφρητικό πλακόδιο προς το τελικό προορισμό τους στον υποθάλαμο. Η αιτιοπαθογένεια του ΙΥΥ στη πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένει άγνωστη.

Η νόσος μεταδίδεται τόσο με τον φυλοσύνδετο, όσο και με το σωματικό επικρατούντα και υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ η πλειοψηφία των περιστατικών είναι σποραδικά. Στο KS η συχνότητα ανά φύλο είναι 7-8 άνδρες προς 1 γυναίκα, ενώ στον ιδιοπαθή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό η κατανομή κατά φύλο είναι ίση.

Κλινική εικόνα

Η συμπτωματολογία ποικίλει ανάλογα της ηλικίας του ασθενούς. Η συνήθης εικόνα καθυστέρηση της εφηβείας, αν και υπάρχει μια μικρή ομάδα ασθενών οι οποίοι εισέρχονται φυσιολογικά στην εφηβεία και παρουσιάζουν στην πορεία της παύση της αναπαραγωγικής τους ωρίμανσης και υπογοναδισμό.

Εκτός από τον υπογοναδισμό και την οσφρητική ανεπάρκεια το σύνδρομο χαρακτηρίζεται και από άλλες συνοδές ανωμαλίες όπως λυκόστομα / λαγώχειλο, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, ατρησία χράνης, καρδιακές ανωμαλίες, κοιλοποδία, συνκνησία άκρων (κινήσεις καθρέπτη άνω και κάτω άκρων), αχρωματοψία, διαταραχές οφθαλμικής κινητικότητας, νοητική υστέρηση, ψυχωτικές εκδηλώσεις και σχιζοφρένεια, οπτικοκινητικό οριζόντιο νυσταγμό, παρεγκεφαλιδική αταξία, σπαστική παραπληγία, επιληψία και αγενεσία/υποπλασία νεφρού ή αγενεσία σπερματικού πόρου (κυρίως στη φυλοσύνδετη μορφή). Η σύγκριση φαινότυπου-γονότυπου των ασθενών με σύνδρομο Kallmann έχει δείξει ότι η παρουσία συνοδού αγενεσίας νεφρού σε ασθενείς με σύνδρομο Kallmann (7.5% των σποραδικών περιστατικών) αποτελεί ισχυρή ένδειξη για την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο KAL1. Η συχνότητα ανεύρεσης μεταλλάξεων στο γονίδιο KAL1 σε σποραδικούς ασθενείς με σύνδρομο Kallmann αυξάνεται από 14% (28/199) σε 85% (12/14) εάν συνυπάρχει αγενεσία/δυσγενεσία νεφρού. Όσον αφορά τη παρουσία δυσπλασιών προσώπου (λυκόστομα / λαγώχειλο, κλπ) είναι συχνότερες στη μορφή του συνδρόμου με σωματική κυρίαρχη μετάδοση και μάλιστα στα περιστατικά με μεταλλάξεις του FGFR 1 γονιδίου.

Αξιζει να τονισθεί ότι σε αντίθεση με τις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες του υποθαλάμου, όχι μόνο δεν παρατηρείται υπερπρολακτιναιμία, αλλά στη πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχουν έντονα χαμηλές τιμές προλακτίνης.

Επιπλέον, ο ΥΥ δεν θεωρείται πλέον αποκλειστικά συγγενές νόσημα, καθώς έχει βρεθεί ότι μπορεί να εκδηλωθεί σε άτομα με φυσιολογική εφηβεία και προηγού-

μενη αναπαραγωγική λειτουργία. Επίσης, ο ΥΥ δε θεωρείται αποκλειστικά ισόβιο νόσημα, καθώς έχουν περιγραφεί ασθενείς στους οποίους η νόσος υποχωρεί αυτόματα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με στεροειδή του φύλου. Εκδήλωση ή αναστροφή του ΥΥ στην ενήλικη ζωή έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς που φέρουν παθολόγες μεταλλάξεις, γεγονός που σημαίνει ότι η συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου δεν είναι πάντα μονοσήμαντη, αλλά ίσως εξαρτάται και από ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Μοριακή αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Kallmann

Η μοριακή αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Kallmann (KS) έχει μόνο μερικώς αποσαφηνισθεί. Τα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για το KS είναι τα KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2 και CHD7.

• KAL1

Το υπεύθυνο γονίδιο για τη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα της νόσου έχει εντοπιστεί στο βραχύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος (Χρ22.3) και ονομάστηκε KAL1. Αποτελείται από 14 εξόνια, έχει μέγεθος 210Kb και κωδικοποιεί μια γλυκοπρωτεΐνη του εξωκυττάριου χώρου, την ανοσμίνη, με μέγεθος περίπου 100kDa. Η ανοσμίνη εκφράζεται σε πολλούς εμβρυϊκούς ιστούς και όργανα συμπεριλαμβανομένων των οσφρητικών βολβών και νεφρών. Η ανοσμίνη, έχει καθοριστική σημασία για την ανάπτυξη της μεταναστευτικής οδού των GnRH νευρώνων, εκφράζεται επίσης στον αναπτυσσόμενο νεφρό, και έτσι η έλλειψή της ενδεχομένως ενέχεται στην παθογένεση της αγενεσίας/υποπλασίας νεφρού που μπορεί να συνοδεύει το KS. Ως φυλοσύνδετο γονίδιο, το KAL1 εξηγεί επίσης κατά ένα μέρος την αυξημένη συχνότητα της νόσου στο άρρεν φύλο. Έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου KAL1 ανιχνεύεται πολύ σπάνια στο KS. Ωστόσο, το 10% των ασθενών με KS φέρουν ελλείψεις τμημάτων γενετικού υλικού από το γονίδιο KAL1. Οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί στο γονίδιο KAL1 είναι διάσπαρτες σε όλο το γονίδιο. Υπολογίζεται ότι στο 14% των οικογενών και στο 5-10% των σποραδικών περιστατικών με KS ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1. Καθώς η παρουσία συνοδού αγενεσίας νεφρού αυξάνει τη πιθανότητα ύπαρξης μεταλλαγών στο γονίδιο KAL1 σε 89% η ανίχνευση μεταλλαγών στο γονίδιο KAL1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη προεφηβική διάγνωση του συνδρόμου.

• FGFR1 και FGF8

Το υπεύθυνο γονίδιο για μια μορφή του με σωματική κυρίως μετάδοση κληρονομούμενου KS εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 8. Πρόκειται για το γονίδιο FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1). Ο εντοπισμός προήλθε από τη διερεύνηση δύο ασθενών με σύνδρομο συνεχόμενων γονιδίων που παρουσίαζαν συγγενή σφαιρο-

κυττάρωση, KS και έλλειψη στη θέση 8p11.2 του χρωμοσώματος 8. Μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR1 (αναφερόμενου και σαν KAL-2) ευθύνονται για το 10% περίπου των οικογενών περιστατικών με κυρίαρχη μετάδοση και για ακόμα μικρότερο ποσοστό των σποραδικών περιστατικών. Το μεταγωγικό μονοπάτι των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών είναι απαραίτητο για τον καθορισμό της ταυτότητας των GnRH νευρώνων στο οσφρητικό πλακώδιο, για τη μετανάστευσή τους μέχρι τον υποθάλαμο, καθώς και για την ακόλουθη επιβίωση και σωστή λειτουργία τους. Πρόσφατα (2008), το σύνδρομο KS συνδέθηκε με την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο FGF8, που κωδικοποιεί έναν από τους πολλούς προσδέτες του FGFR1. Ο υποδοχέας FGFR1 και ο προσδέτης FGF8 συνεργάζονται με την πρωτεΐνη ανασμίνη, προϊόν του γονιδίου KAL1. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις στο KAL1, οι οποίες γενικά οδηγούν σε σοβαρές φαινοτυπικές εκδηλώσεις, οι μεταλλάξεις στο FGFR1 φαίνεται πως συνδέονται με μια ποικιλία κατά τη φαινοτυπική τους έκφραση.

• PROKR2 και PROK2

Η κατανόηση της μοριακής αιτιοπαθογένειας του KS εμπλουτίστηκε πρόσφατα (2006) με τον εντοπισμό μεταλλάξεων στα γονίδια της προκινετίνης 2 (PROK2) και του υποδοχέα της (PROKR2). Τα μόρια αυτά είναι σημαντικά για τη μετανάστευση και επιβίωση των GnRH νευρώνων, και επίσης φαίνεται ότι συνδέουν λειτουργικά τον άξονα της αναπαραγωγής με υποθαλαμικά κέντρα του υπερχιασματικού πυρήνα που καθορίζουν τους ορμονικούς βιορυθμούς με βάση τους κύκλους φωτός και σκότους. Ο υποδοχέας της προκινετίνης 2 (PROKR2) ανήκει στη κατηγορία των υποδοχέων που δεσμεύονται με G πρωτεΐνες και μεταλλάξεις του εντοπίστηκαν σε σποραδικά και με υπολειπόμενη μετάδοση περιστατικά KS τόσο σε ετεροζυγωτία όσο και σε διπλή ετεροζυγωτία και ομοζυγωτία. Οι εντοπισθείσες μεταλλάξεις στο προσδέτη του PROKR2 ευρέθησαν όλες σε ετεροζυγωτία. Πρόσφατες ερευνητικές μελέτες ανέδειξαν την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο PROKR2 στο 5% περίπου των περιστατικών με KS και μεταλλάξεων στο γονίδιο PROK2 σε ποσοστό μικρότερο του 5% των περιστατικών.

• CHD7

Το γονίδιο CHD7 (Chromatin Helicase DNA-binding protein 7) κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που προσδέεται στο DNA και πιθανότατα ρυθμίζει την έκφραση άλλων γονιδίων. Πρόσφατα (2009), μεταλλάξεις στο γονίδιο CHD7 ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο CHARGE και επικαλυπτόμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα με το KS.

Γενετική Συμβουλευτική ασθενών με KS

Μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1 είναι υπεύθυνες για τον τύπο 1 του συνδρόμου Kallmann (KS1) που μεταδίδεται με φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα-

τα. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο Kallmann 2 (KS2) και κληρονομούνται με σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PROKR2 προκαλούν τον τύπο 3 του συνδρόμου (KS3) και μεταδίδονται με αυτοσωμικό κυρίαρχο ή υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο της PROKR2 ευθύνονται για τον τύπο 4 του συνδρόμου (KS4) που κληρονομείται τόσο με σωματικό επικρατούντα όσο και υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στη φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου (KS1), από την οποία πάσχουν μόνο άνδρες, το 70% περίπου των περιστατικών είναι σποραδικά. Ο πατέρας του άρρενος ασθενούς με KS1 ούτε πάσχει από τη νόσο ούτε φέρει την παθογενετική μετάλλαξη. Εάν η μητέρα είναι φορέας, η πιθανότητα να μεταδώσει στα τέκνα της την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη σε κάθε εγκυμοσύνη είναι 50%. Τα αγόρια που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη θα νοσήσουν, ενώ τα θήλεα τέκνα που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη θα είναι υγιείς φορείς. Οι άνδρες ασθενείς με KS1 που θα τεκνοποιήσουν θα μεταδώσουν την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη σε όλα τα θήλεα τέκνα τους, που θα είναι φορείς, αλλά δεν δύνανται να την κληρονομήσουν σε κανένα άρρεν τέκνο. Από τα οικογενειακά δένδρα ασθενών με KS2, KS3 και KS4 προκύπτει ότι ορισμένοι έχουν ένα πάσχοντα γονέα, ενώ το ποσοστό των περιστατικών που οφείλονται σε *de novo* μεταλλάξεις παραμένει άγνωστο. Κάθε τέκνο ασθενούς με KS2, KS3 ή KS4 έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη. Προγεννητικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής είναι εφικτός για τις εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για KS1 ή KS2, εφόσον η παθογενετική της νόσου μετάλλαξη έχει εντοπισθεί σε ένα μέλος της οικογένειας, ενώ για τις εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για KS3 ή KS4, ο προγεννητικός έλεγχος ίσως είναι εφικτός σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

Μοριακή αιτιοπαθογένεια του Ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Η αιτιοπαθογένεια του ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού μόνο μερικώς έχει αρχίσει να γίνεται κατανοητή. Τα υπεύθυνα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για τον Ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι τα γονίδια της GNRH και του υποδοχέα της (GNRH και GNRHR), το γονίδιο GPR54, και τα γονίδια TAC3 και TACR3.

• GNRH και GNRHR

Μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH έχουν εντοπισθεί σε μικρό αριθμό οικογενειών με σωματική υπολειπόμενη μετάδοση της νόσου (οικογενή 40% σποραδικά 16%). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περιστατικά αυτά χαρακτηρίζονται από μεγάλη κλινική ποικιλομορφία, αλλά βασικό χαρακτηριστικό τους είναι ότι παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της GnRH.. Έχουν επίσης περιγραφεί ασθενείς οι οποίοι αν και δεν ανταποκρίνονται, με έκκριση των υποφυσιακών γοναδοτροπινών, στη κατά

ώσεις εξωγενή χορήγηση GnRH μέσω ειδικής αντλίας δεν παρουσιάζουν ποθογενετικές μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH. Η περιγραφή των ασθενών αυτών υποδεικνύει ότι μεταλλάξεις σε σειρά άλλων γονιδίων τα οποία επηρεάζουν την ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος μετά τον υποδοχέα της GnRH ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια του ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού.

• GnRH

Πρόσφατα, (2009) εντοπίστηκαν οι πρώτοι ασθενείς με ΙΥΥ και μεταλλάξεις στη γονίδιο της GnRH. Μόλις 3 ασθενείς έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, ο ένας με βαρύ συγγενή ΙΥΥ, μικροφαλία, αμφοτερόπλευρη κρυφορχία και αδυναμία ενήβωσης και δύο αδέρφια (αγόρι και κορίτσι) με οικογενή ΙΥΥ. Οι ασθενείς αυτοί απαντούν στην εξωγενή χορήγηση GnRH κατά ώσεις με εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

• GPR54 (KISS1R) και κισπεπτίνη (kisspeptin)

Σε μία οικογένεια από τη Σαουδική Αραβία, εντοπίστηκε ένα γονίδιο υπεύθυνο επίσης για ΙΥΥ κληρονομούμενο με αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάδοση, στη θέση 19p13.3 του χρωμοσώματος 19. Πρόκειται για το γονίδιο GPR54 (G protein-coupled receptor 54), ή αλλιώς KISS1R (Kisspeptin 1 Receptor). Ο υποδοχέας αυτός περιγράφηκε το 1999 χωρίς να είναι γνωστός ο προσδέτης του, και παρέμεινε ένας «ορφανός υποδοχέας» έως το 2001, όταν ταυτοποιήθηκε ως προσδέτης του η ορμόνη Κισπεπτίνη (Kisspeptin) ή μεταστατίνη. Η ορμόνη αυτή εντοπίστηκε αρχικά σαν μία ουσία που ανέστειλε την εξάπλωση μεταστατικών μελανωμάτων (εξ ου και το όνομα μεταστατίνη). Μετά την ανακάλυψη μεταλλάξεων του GPR54 σε ασθενείς με ΙΥΥ, η Κισπεπτίνη θεωρείται σημαντικός διεγέρτης της έκκρισης της GnRH που πυροδοτεί την έναρξη της εφηβείας. Οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή της ενδογενούς έκκρισης GnRH, και καθυστερημένη ή φυσιολογική απάντηση στην εξωγενή χορήγηση GnRH. Μέχρι σήμερα, μεταλλάξεις του γονιδίου GPR54 έχουν εντοπιστεί σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με ΙΥΥ (1-2%), ενώ ακόμα δεν έχουν ανακοινωθεί μελέτες που να προσδιορίζουν την συχνότητα μεταλλάξεων στο γονίδιο της κισπεπτίνης.

• TAC3 και TACR3

Δύο νέα γονίδια προσετέθησαν πρόσφατα στην αιτιοπαθογένεια του ΙΥΥ, μέσω της χαρτογράφησης ομοζυγωτίας ασθενών του Τουρκικού πληθυσμού. Πρόκειται για τα γονίδια TAC3 και TACR3, τα οποία κωδικοποιούν αντίστοιχα την ορμόνη Νευροκινίνη Β και τον υποδοχέα της. Η Νευροκινίνη Β εκφράζεται στους ίδιους υποθαλαμικούς νευρώνες με την Κισπεπτίνη, και έχει ανάλογη δράση στη πρόκληση της εφηβείας ρυθμίζοντας την έκκριση της GnRH. Συνολικά μέχρι σήμερα έχουν

περιγραφεί μόλις 4 οικογένειες με τέτοιες μεταλλάξεις, των οποίων οι ασθενείς παρουσιάζουν μικροφαλία.

Γενετική Συμβουλευτική ασθενών με ΙΥΥ

Μεταλλάξεις στα γονίδια GNRHR, GNRH, GPR54, TAC3 και TACR3 είναι υπεύθυνες για τον ΙΥΥ που μεταδίδεται με σωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, ενώ το 70-80% περίπου των περιστατικών είναι σποραδικά. Τα παιδιά των ασθενών που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη δεν θα νοσήσουν, αλλά θα είναι υγιείς φορείς. Θα νοσήσουν τα εγγόνια τους σε ποσοστό 25%, μόνο εάν και ο άλλος γεννήτορας είναι υγιής φορέας ή προκύψει μια de novo μετάλλαξη στο άλλο αλληλόμορφο.

Ο Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός ως πολυγονιδιακό, πολυπαραγοντικό, και πολυοργανικό νόσημα.

Παρόλο που ο ΥΥ εθεωρείτο παραδοσιακά μονογονιδιακό Μενδελικό νόσημα, με ένα μεταλλαγμένο γονίδιο να αντιστοιχεί σε κάθε ασθενή, πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από απροσδόκητα μεγάλη γενετική ετερογένεια. Οι αναπαραγωγικοί και μη αναπαραγωγικοί φαινότυποι των ασθενών με ΥΥ παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση, τόσο εντός όσο και μεταξύ οικογενειών που φέρουν την ίδια γονιδιακή μετάλλαξη.

Για παράδειγμα, παθογενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 ή PROKR2 ανευρίσκονται συχνά σε μέλη της οικογένειας ενός ασθενούς που είναι ασυμπτωματικά (ατελής διεισδυτικότητα), ή πάσχουν από ηπιότερες μορφές ανεπάρκειας GnRH όπως είναι η καθυστερημένη ενήβωση.

Επίσης, μεταλλάξεις στα γονίδια FGFR1 και PROKR2 ανευρίσκονται σε ορισμένες περιπτώσεις όχι μόνο σε ασθενείς με KS όπου περιγράφηκαν αρχικά, αλλά και σε ασθενείς με ΥΥ. Τέλος, πρόσφατα βρέθηκε πως κάποιοι ασθενείς με ΥΥ φέρουν ταυτόχρονα παθογενετικές μεταλλάξεις σε δύο διαφορετικά γονίδια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κληρονομικότητα αυτών των δι-γονιδιακών μεταλλάξεων μέσα σε μια οικογένεια μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, τη φαινοτυπική ποικιλομορφία ανάμεσα στα πάσχοντα μέλη αυτής. Η τεκμηρίωση δι-γονιδιακών μεταλλάξεων υποδηλώνει ότι ο ΥΥ ίσως θα πρέπει να μη θεωρείται πλέον μόνο μονογονιδιακό νόσημα, αλλά και δι-γονιδιακό, και ενδεχομένως ολιγογονιδιακό νόσημα.

3. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και συγγενής υποπλασία επινεφριδίων

Η συγγενής υποπλασία επινεφριδίων εκδηλώνεται συνήθως στη παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη εφηβεία παρουσιάζεται αδυναμία ενήβωσης λόγω υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων NR0B1 που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη DAX1 (Dosage

sensitive, adrenal hypoplasia congenita, critical region on the X chromosome, gene 1) και SF1 (steroidogenic factor 1). Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν ορφανούς πυρηνικούς υποδοχείς και εκφράζονται στον υποθάλαμο, στα γοναδοτρόπα υποφυσιακά κύτταρα, στις γονάδες και στα επινεφρίδια και ρυθμίζουν τη λειτουργικότητα του άξονα ΥΥΓ σε πολλαπλά επίπεδα. Υπερέκφραση του NR0B1 οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του SF1, ενώ αντίθετα υπερέκφραση του SF1 οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του NR0B1. Μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών έχουν εντοπιστεί σε περισσότερες από 100 οικογένειες με φυλοσύνδετη μετάδοση της νόσου παγκοσμίως και χαρακτηρίζονται από μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία.

Το γονίδιο DAX1 εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X και ως εκ τούτου η συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων είναι άρρενες.

Κατά τη νεογονική περίοδο η ανεπάρκεια Αλδοστερόνης συνήθως προηγείται της ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και είναι μεγαλύτερης βαρύτητας. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί και αργότερα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και σπανιότερα σαν αδυναμία ενήβωσης. Ο υπογοναδισμός μπορεί να είναι πλήρης (ως και αναστροφή φύλου με αμφίβολα γεννητικά όργανα σε άρρενες αναδιπλασιασμούς του γονιδίου) (XY "sex-reversal" females) ή να είναι πολύ ήπιος με ατελή ενήβωση.

4. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και παρεγκεφαλιδική αταξία

Συνυπάρχει παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου Holmes. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων διαπιστώνεται υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, ενώ το επίπεδο της διαταραχής μπορεί να εντοπίζεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση. Συνήθως υπάρχει βλάβη των γοναδοτρόπων υποφυσιακών κυττάρων και αδυναμία ανταπόκρισης σε διέγερση με εξωγενή χορήγηση GnRH, αλλά έχουν περιγραφεί και περιστατικά με φυσιολογική απάντηση στη GnRH και προφανή υποθαλαμική αιτιολογία. Ως εκ τούτου απαιτείται πλήρης εργαστηριακή διερεύνηση για τον ακριβή εντοπισμό της βλάβης, καθώς η θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει αναλόγως του επιπέδου της βλάβης.

Η Παρεγκεφαλιδική αταξία μπορεί να συνοδεύεται από πνευματική καθυστέρηση, νευροαισθητική βαρηκοΐα, πολυνευροπάθεια, χορειοδυστροφία, και κοντό ανάστημα.

5. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και Σύνδρομο Prader Willi και Laurence-Moon-Bield

Και στα δύο σύνδρομα η διάγνωση τίθεται στη παιδική ηλικία. Το σύνδρομο Prader Willi χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική υστέρηση, υποτονία, κοντά άκρα χειρών και ποδιών. Διαπιστώνονται μικρές απαλείψεις στο πατρικό χρωμόσωμα 15, στη χρωμοσωμιακή περιοχή 15q11-13, τουλάχιστον στο 70% των περιπτώσεων, ενώ το 25% οφείλεται σε μητρική δυσωμία του χρωμοσώματος 15 και

το 5% σε άλλες διαταραχές. Το σύνδρομο Laurence-Moon-Bield χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια και πολυδακτυλία. Μεταδίδεται με το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και το ενεχόμενο γονίδιο εντοπίζεται στη περιοχή 16q21.

Και τα δύο σύνδρομα παρουσιάζουν σημαντική καθυστέρηση της ενήβωσης και υπογοναδισμό, οφειλόμενα σε διαταραχή της υποθαλαμικής έκκρισης της GnRH, ενώ η εκκριτική απάντηση των γοναδοτροφινών ποικίλει (συχνότερα ελαττωμένη). Στα 2/3 των ασθενών παρατηρείται κρυψορχία, με αυξημένη FSH και χαμηλή ανασταλτίνη, γεγονός που υποδηλώνει τη ύπαρξη μικτής βλάβης, λόγω πρωτοπαθούς διαταραχής ωρίμανσης των κυττάρων Sertoli.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's Syndrome); Pathophysiological and genetic considerations. *Endocrine reviews* 1998, 19(5):521-539.
2. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism--a treatable form of male infertility. *N Engl J Med.* 1997 Feb 6;336(6):410-5.
3. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, Cole LW, Pearce SH, Lee H, Boepple P, Crowley WF Jr, Pitteloud N. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007 Aug 30;357(9):863-73.
4. Georgopoulos NA, Pralong FP, Seidman CE, Seidman JG, Crowley WF Jr, Vallejo M Genetic heterogeneity evidenced by low incidence of KAL-1 gene mutations in sporadic cases of gonadotropin-releasing hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:213-217 (1997).
5. Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2000 Oct;23(9):560-5.
6. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of Testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 152-160 (2002).
7. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349:1614-1627 (2003).
8. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, Salenave S, Chanson P, Lombès M, Millar RP, Guiochon-Mantel A, Young J. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med.* 360(26):2742-8 (2009).
9. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Ozbek MN, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S, Semple RK. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 41(3):354-8 (2009).
10. Achermann JC, Meeks JJ, Jameson JL. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Dec 20;185(1-2):17-25.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

Ποιά είναι η σωστή απάντηση

1. Το σύνδρομο Kallmann οφείλεται σε:
 - A. Αδυναμία μετανάστευσης των γοναδοτρόφων κυττάρων κατά την εμβρυική ζωή
 - B. Αδυναμία μετανάστευσης των πυρήνων της GnRH κατά την εμβρυική ζωή.
 - Γ. Αδυναμία μετανάστευσης των υποφυσιακών κυττάρων κατά την εμβρυική ζωή
 - Δ. Αδυναμία μετανάστευσης των κυττάρων Leydig κατά την εμβρυική ζωή
 - E. Αγενεσία των υποφυσιακών κυττάρων
2. Το σύνδρομο Kallmann μπορεί να συνοδεύεται από: Ένα από τα παρακάτω είναι λάθος:
 - A. Ανοσμία
 - B. Συνκινησία άνω άκρων
 - Γ. Παρεγκεφαλιδικά σύνδρομα
 - Δ. Δυσγενεσία νεφρού
 - E. Αγενεσία υπόφυσης
3. Συνοδά σημεία του συνδρόμου Kallmann είναι:
 - A. Αγενεσία επιδιδυμίδας
 - B. Αγενεσία όρχη
 - Γ. Αγενεσία προστάτη
 - Δ. Αγενεσία νεφρού
 - E. Αγενεσία ουρητήρα
4. Ο οικογενής ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός μεταδίδεται με:
 - A. Φυλοσύνδετη μετάδοση
 - B: Αυτοσωμική κυρίαρχη μετάδοση
 - Γ: Αυτοσωμική κυρίαρχη μετάδοση με ατελή διεισδυτικότητα
 - Δ: Αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάδοση
 - E: Απαραίτητα αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάδοση με ομοζυγωτία

5. Το σύνδρομο Kallmann μπορεί: Ένα από τα παρακάτω είναι λάθος:
- A. Να διαγνωστεί στη παιδική ηλικία
 - B. Να παρουσιαστεί στην ενήλικη ζωή μετά την ηλικία των 30 ετών.
 - Γ. Να διαγνωστεί λόγω αμφίβολων γεννητικών οργάνων.
 - Δ. Να παρουσιάσει αυτόματη ίαση.
 - E. Να μην ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία με γοναδοτροφίνες.

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

β,ε,δ,δ,γ