

Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός

Βασιλική Κόικα, Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο 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.

Η δευτεροπαθής υποφυσιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πιεστικών αλλοιώσεων από όγκους του υποθαλάμου (κρanioφαρυγγίωμα γερμίνωμα, δερμοειδής κύστης), εκφυλιστικές αλλοιώσεις του υποθαλάμου ή τραύματα της κεφαλής καθώς και στην έκθεση σε εξωτερική ακτινοβολία. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχει υπερπρολακτιναιμία, άποιος διαβήτης ή διαταραχές στα οπτικά πεδία.

Η μεμονωμένη ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών οφείλεται συνήθως σε λειτουργική αδυναμία έκκρισης της GnRH στον υποθάλαμο. Η παρουσία συνοδού ανοσμίας αναφέρεται ως σύνδρομο Kallmann, ενώ η απουσία άλλων συνοδών ανωμαλιών ως ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (ΙΥΥ). Αν και το σύνδρομο Kallmann και ο ΙΥΥ είναι επικαλυπτόμενες οντότητες και είναι αδύνατον να διαχωριστούν πλήρως εντούτοις για διδακτικούς λόγους θα παρουσιαστούν ξεχωριστά. Τα ενεχόμενα γονίδια στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Kallmann είναι το KAL1, FGFR1, PROK2, και PROKR2 και στο ΙΥΥ τα γονίδια FGFR1 και FGF8, GnHR, TAC3, TACR3 και GPR54.

Μία ξεχωριστή μορφή υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων DAX1 και SF1 και συνοδεύεται από πρωτοπαθή υποπλασία των επινεφριδίων που εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Επίσης ο ΥΥ μπορεί να συνυπάρχει με παρεγκεφαλιδική αταξία. Άλλες νοσολογικές οντότητες που συνοδεύονται από ΥΥ είναι η μεσογειακή και η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το σύνδρομο Sheehan και υποφυσιακή αποπληξία, το αδένωμα υπόφυσης, η συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια, η λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, το σύνδρομο κενού τουρκικού επιππίου, τα σύνδρομα Prader Willi και Laurence-Moon-Bield.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού το τελικό αποτέλεσμα είναι η αδυναμία ενήβωσης και ο υπογοναδισμός.

Η θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στοχεύει στην αποκα-

τάσταση και των 3 βασικών δυσλειτουργιών της νόσου, δηλαδή της ανεπάρκειας ενήβωσης, του υπογοναδισμού και αργότερα κατά τη διάρκεια της ενηλίκου ζωής, της υπογονιμότητας.

2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ KALLMANN

2.1. Διάγνωση

Το σύνδρομο Kallmann χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη λειτουργική ανεπάρκεια στην υποθαλαμική παραγωγή ή/και έκκριση της GnRH (ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός) και παρουσία συνοδού ανοσμίας.

2.2. Επίπτωση

Η υπολογιζόμενη συχνότητα του συνδρόμου Kallmann στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1:10.000 στους άνδρες έως 1:50.000 στις γυναίκες.

2.3. Κλινική διάγνωση

Το σύνδρομο Kallmann χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη λειτουργική ανεπάρκεια στην υποθαλαμική παραγωγή ή/και έκκριση της GnRH (ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός) και παρουσία συνοδού ανοσμίας.

Τα άρρενα βρέφη συχνά εμφανίζουν μικροφαλία και κρυπορχία. Οι έφηβοι και ενήλικες με ΙΥΥ παρουσιάζουν κλινικά σημεία και συμπτώματα υπογοναδισμού, συμπεριλαμβανομένης της ατελούς ή πλήρους απουσίας σεξουαλικής ανάπτυξης.

Οι άνδρες με KS εμφανίζουν μικρούς όρχεις προεφηβικού μεγέθους (<4 ml), απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (όπως αύξηση γενιού, τριχοφυΐα μασχάλης, βάθεμα φωνής), μειωμένη μυϊκή μάζα, μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία, στειρότητα.

Οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο Kallmann παρουσιάζουν πρωτοπαθή αμηνόρροια και μικρή ή καθόλου ανάπτυξη μαστών.

Οι αναλογίες του σώματος είναι συνήθως ευνουχοειδείς, με δυσανάλογα μακρά άκρα, και, παρά την καθυστέρηση της σκελετικής ανάπτυξης, ο βαθμός γραμμικής αύξησης του σώματος είναι συνήθως φυσιολογικός (εκτός από την απουσία της εμφανούς και ραγδαίας ανάπτυξης του σώματος κατά την εφηβεία). Οι ασθενείς με KS άλλοτε έχουν επίγνωση και άλλοτε όχι της ανοσμίας από την οποία πάσχουν. Εκτός από τον υπογοναδισμό και την οσφρητική ανεπάρκεια το σύνδρομο χαρακτηρίζεται και από άλλες συνοδές ανωμαλίες όπως συγκινησία άκρων (κινήσεις καθρέπτη άνω και κάτω άκρων), αγενεσία/υποπλασία νεφρού, λαγόχειλο/λυκόστομα, νευροαισθητική βαρηκοΐα, αγενεσία δοντιών, βραχυδακτυλία, συνδακτυλία, αγενεσία του μεσολόβιου του εγκεφάλου.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το KS είναι τα κάτωθι:

- Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών για να αποκλειστεί η ιδιοπαθής καθυστέρηση της εφηβείας.
- Κλινικά συμπτώματα υπογοναδισμού ή ατελούς σεξουαλικής ωρίμανσης. Απου-

σία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, μειωμένη libido, στειρότητα, αμηνόρροια στις γυναίκες, στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες.

- Ανοσμία ή υποσμία
- Παρουσία κλινικών σημείων ατελούς σεξουαλικής ωρίμανσης κατά τη φυσική εξέταση, όπως αυτά καταγράφονται με την κλίμακα Tanner. Οι άνδρες με KS τυπικά έχουν έξω γεννητικά όργανα σταδίου I-II κατά Tanner, ενώ οι γυναίκες έχουν προεφηβικό στήθος (στάδιο I κατά Tanner). Και οι άνδρες και οι γυναίκες εμφανίζουν τρίχωμα εφηβαίου σταδίου II-III κατά Tanner, αφού η ανάπτυξή του μερικώς εξαρτάται από τα ανδρογόνα των επινεφριδίων.
- Οι άνδρες με σύνδρομο Kallmann συνήθως έχουν προεφηβικού μεγέθους όρχεις (μέγεθος <4 ml).
- Επίπεδα των στεροειδών των γονάδων στον ορό προεφηβικού σταδίου. Ολική τεστοστερόνη (T) <100 ng/dl στους άνδρες, και οιστραδιόλη (E₂) <50 pg/ml στις γυναίκες.
- Επίπεδα γοναδοτροφινών του ορού (FSH, LH) ή χαμηλότερα ή εντός των φυσιολογικών ορίων για ενήλικες.
- Φυσιολογική λειτουργικότητα των υπολοίπων υποφυσιακών ορμονών.
- Φυσιολογική ακτινογραφική απεικόνιση της περιοχής υποθαλάμου-υπόφυσης στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Η MRI της περιοχής υποθαλάμου-υπόφυσης απαιτείται για να αποκλείσει δευτερογενή υποθαλαμικά ή υποφυσιακά αίτια ορμονικής ανεπάρκειας, αλλά μπορεί επίσης να αναδείξει την υποπλασία/απλασία οσφρητικών βολβών και οσφρητικών οδών σε άτομα με σύνδρομο Kallmann.

Η ανοσμία μπορεί να προκύψει από το ιστορικό του ασθενούς, αλλά επιβεβαιώνεται με ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες της οσφρητικής ικανότητας, όπως το University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT). Αυτή η δοκιμασία εκτιμά την ικανότητα του ατόμου να αναγνωρίζει 40 διαφορετικές οσμές που βρίσκονται σε μικροκάψουλες και πραγματοποιείται εύκολα στα περισσότερα διαγνωστικά κέντρα.

2.4. Κλινική περιγραφή

Βρεφική – Νηπιακή ηλικία. Μερικοί ασθενείς με KS εκδηλώνουν κάποια πρώιμα σημεία και συμπτώματα ήδη από τη βρεφική ή νηπιακή ηλικία. Στα αγόρια, η μικροφαλία (μήκος πέους σε έκταση <1,9 cm) και η κρυπορχία είναι αρκετά συνήθη χαρακτηριστικά και μπορούν να συνδεθούν με επίπεδα γοναδοτροφινών και τεστοστερόνης ορού χαμηλότερα του φυσιολογικού κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, περίοδο κατά την οποία τα φυσιολογικά άρρενα βρέφη παρουσιάζουν σχετικά υψηλότερες τιμές από τη μετέπειτα παιδική και προεφηβική ηλικία.

Εφηβεία. Τα άτομα με KS εμφανίζουν αδυναμία εισόδου στην εφηβεία και ατελή σεξουαλική ωρίμανση, με απουσία συνήθως της ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

Ενήλικη ζωή. Οι άνδρες με KS τείνουν να έχουν μικρούς όρχεις προεφηβικού μεγέθους (<4 ml), απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (όπως αύξηση γένιου, τριχοφυΐα μασχάλης, βάθεμα φωνής), μειωμένη μυϊκή μάζα, μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία, στειρότητα. Οι γυναίκες με KS παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου ανάπτυξη μαστών και πρωτοπαθή αμηνόρροια. Καθώς η ωρίμανση των

επινεφριδίων εξελίσσεται φυσιολογικά, τα χαμηλά επίπεδα των επινεφριδιακών ανδρογόνων επιτρέπουν τη φυσιολογική έναρξη της αύξησης του τριχώματος του εφηβαίου (αδρεναρχή) και στα δύο φύλα. Οι ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό τυπικά εμφανίζουν ευνουχοειδή αυτοσωμική ανάπτυξη, με δυσανάλογα μακρά άκρα, και παρά την καθυστέρηση της σκελετικής ανάπτυξης, ο βαθμός γραμμικής αύξησης του σώματος είναι συνήθως φυσιολογικός (εκτός από την απουσία της εμφανούς και ραγδαίας αύξησης του σώματος κατά την εφηβεία).

Η παραλλαγή του «γόνιμου ευνούχου». Όλα τα άτομα με ΙΥΥ δεν εμφανίζουν τις ίδιας βαρύτητας κλινικές εκδηλώσεις και μάλιστα ορισμένοι παρουσιάζουν κάποιου βαθμού ανάπτυξη της εφηβείας και σεξουαλική ωρίμανση. Αυτή η κλινική μεταβλητότητα ενισχύεται από αναλύσεις που αφορούν το παλμικό σχήμα έκκρισης της GnRH και των γοναδοτροφινών στον ΙΥΥ. Οι αναλύσεις αυτές έδειξαν την ύπαρξη ενός φάσματος από διαφορετικά σχήματα έκκρισης, το οποίο περιλαμβάνει στο ένα άκρο την πλήρη απουσία έκκρισης GnRH και LH, ενώ στο άλλο άκρο παρατηρείται ένα σχήμα επαγομένης κατά την ύπνο απελευθέρωσης GnRH που δε διακρίνεται εύκολα από εκείνο της έναρξης της εφηβείας. Αυτό το μεταβλητό επίπεδο ενδογενούς δραστηριότητας GnRH επιτρέπει να συμβεί η σπερματογένεση με τη δυνατότητα να επιτευχθεί η γονιμότητα με ελάχιστη ή χωρίς καμία θεραπεία. Αυτή η ακραία περίπτωση ανώμαλης ανάπτυξης της ήβης αναφέρεται ως ο φαινότυπος του «γόνιμου ευνούχου» του ΙΥΥ. Τα άτομα με αυτό το σύνδρομο παρόλο που εμφανίζουν κλινικά σημεία και συμπτώματα υπογοναδισμού, καθώς και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ορού, παρουσιάζουν μερικά σημεία εξέλιξης της ήβης και φυσιολογικού ή σχεδόν φυσιολογικού μεγέθους όρχεις.

Ανοσμία. Οι ασθενείς με ανοσμία μπορεί να έχουν ή και να μην έχουν επίγνωση της οσφρητικής ανεπάρκειάς τους και γι' αυτό απαιτείται η διεξαγωγή μιας τυπικής δοκιμασίας ελέγχου της οσφρητικής τους ικανότητας (βλέπε Διάγνωση).

Άλλες εκδηλώσεις. Εκτός από τον υπογοναδισμό και την ανοσμία οι ασθενείς με KS που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1 εμφανίζουν συχνά τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Συγκινησία δακτύλων (παρούσα περίπου στο 80% των ασθενών με μεταλλάξεις στο KAL1). Αυτή προκύπτει όταν κατά τη φυσική εξέταση ζητηθεί από τον ασθενή και με τα δύο χέρια σε έκταση να κινήσει τα δάχτυλα μόνο του ενός χεριού. Η ανικανότητα του ατόμου να κινήσει τα δάχτυλα μόνο του ενός χεριού, χωρίς να εκδηλώσει κινήσεις καθρέπτη των δακτύλων του άλλου χεριού ονομάζεται συγκινησία. Από το ιστορικό συχνά προκύπτει η ανικανότητα του ασθενούς να παίξει κάποιο μουσικό όργανο λόγω της συγκινησίας.
- Ετερόπλευρη αγενεσία/δυσγενεσία νεφρού (παρούσα στο 89% περίπου των ασθενών με μεταλλάξεις στο KAL1)¹. Πρόκειται για ανωμαλία συνήθως ασυμπτωματική, η οποία αποκαλύπτεται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο.
- Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα
- Θολωτή υπερώα

Οι συνοδές ανωμαλίες που εμφανίζουν οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 είναι οι ακόλουθες:

- Συγκινησία άκρων στο 10% περίπου των περιστατικών

- Λαγώχειλο/Λυκόστομα
- Αγενεσία ενός ή περισσότερων δοντιών
- Δυσμορφία δαχτύλων (βραχυδακτυλία, συνδακτυλία)
- Αγενεσία μεσολόβιου του εγκεφάλου που φαίνεται στην MRI

2.5. Μοριακή αιτιοπαθογένεια

Φυσιολογικά, κατά την εμβρυογένεση οι οσφρητικοί νευρώνες του οσφρητικού επιθηλίου στέλνουν τους άξονές τους διά των τρημάτων του τετρημένου πετάλου του ηθμοειδούς οστού για να καταλήξουν στον οσφρητικό βολβό. Οι εισερχόμενες οσφρητικές ίνες συνάπτονται με τους δενδρίτες των μιτροειδών κυττάρων σχηματίζοντας υποστρόγγυλα σωματίδια τα «οσφρητικά συναπτικά σπειράματα». Οι κεντρικοί άξονες των μιτροειδών κυττάρων σχηματίζουν την οσφρητική ταινία. Οι νευρώνες που συνθέτουν και εκκρίνουν GnRH κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής μεταναστεύουν από το οσφρητικό επιθήλιο στον υποθάλαμο κατά μήκος της οδού του οσφρητικού νεύρου.

Στο σύνδρομο Kallmann η ανοσμία/υποσμία θεωρείται πως σχετίζεται με την υποπλασία/απουσία των οσφρητικών βολβών και της οσφρητικής οδού (LOT), λόγω αδυναμίας της εμβρυϊκής μετανάστευσης και αξονογένεσης των οσφρητικών νευρώνων. Ο υπογοναδισμός οφείλεται στην ανεπάρκεια της GnRH και είναι αποτέλεσμα της αποτυχημένης εμβρυϊκής μετανάστευσης των νευρώνων που συνθέτουν και εκκρίνουν την GnRH. Η ανεπάρκεια της GnRH οδηγεί σε μη επαρκή έκκριση των γοναδοτροπινών (LH/FSH) που εμπλέκονται στην φυσιολογική ωρίμανση και λειτουργία των γονάδων.

2.6. Μοριακός γενετικός έλεγχος

Γονίδια. Τα υπεύθυνα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για το KS είναι τα KAL1, FGFR1, Prokineticin2 (PROK2) και Prokineticin Receptor 2 (PROKR2). Το σύνολο των μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά φαίνεται να διευκρινίζουν τη μοριακή αιτιοπαθογένεια περίπου στο 20-25% των περιπτώσεων του συνδρόμου Kallmann. Πιο συγκεκριμένα μεταλλάξεις του γονιδίου KAL1 φαίνεται να ευθύνονται για το 14% των οικογενών και για το 5-10% των σποραδικών περιστατικών, μεταλλάξεις του FGFR1 ανευρίσκονται στο 10% περίπου των περιστατικών, το γονίδιο PROKR2 διευκρινίζει τη μοριακή αιτιοπαθογένεια στο 5% περίπου των περιπτώσεων, ενώ το γονίδιο PROK2 σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Τέλος αξίζει να τονιστεί η αλληλοεπικάλυψη του συνδρόμου Kallmann με το σύνδρομο Charge το οποίο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CHD7. Το γονίδιο αυτό εδράζεται στην περιοχή 8q12.1-q12.2 του χρωμοσώματος 8 και προκαλεί το σύνδρομο Charge το οποίο χαρακτηρίζεται από παθολογικό χαρακτηριστικό προσωπείο, κώφωση, δυσμορφικά αυτιά, διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και ΥΥ με ανοσμία² (Πίνακας 1).

Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για το υπόλοιπο 75-80% των περιστατικών του KS παραμένουν άγνωστα.

Πίνακας 1. Μοριακή γενετική συνδρόμου Kallmann.

Γονίδιο	Γενετικός τόπος	Πρωτεΐνη	Συχνότητα μεταλλάξεων
FGFR1	8p11.2-p11.1	Υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 1	~5 – 10%
KAL1	Xp22.3	Ανοσμήνη-1	~10%
PROK2	3p13	Προκινετισίνη-2	~5%
PROKR2	20p12.3	Υποδοχέας της προκινετισίνης 2	<5%

2.7. Γενετικός έλεγχος

■ KAL1 (Kallmann syndrome 1)

Τεχνική FISH. Η ανίχνευση πιθανής έλλειψης του γονιδίου KAL1 είναι εφικτή με τη χρήση της τεχνικής FISH (Fluorescence in situ hybridization). Ωστόσο έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου KAL1 ανιχνεύεται πολύ σπάνια στο KS.

Ανάλυση της αλληλουχίας του DNA (DNA sequencing). Οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί στο γονίδιο KAL1 είναι διάσπαρτες σε όλο το γονίδιο, καθιστώντας την ανάλυση της αλληλουχίας του DNA ιδανική μέθοδο για το γενετικό έλεγχο ασθενών των οποίων το οικογενειακό ιστορικό αναδεικνύει τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα μετάδοσης της νόσου. Υπολογίζεται ότι στο 14% των οικογενών και στο 5-10% των σποραδικών περιστατικών, KS ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1³. Καθώς η παρουσία συνοδού αγενεσίας νεφρού αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης μεταλλαγών στο γονίδιο KAL1 σε 89%³ η ανίχνευση μεταλλαγών στο γονίδιο KAL1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την προεφηβική διάγνωση του συνδρόμου⁴.

■ FGFR1 (Kallmann syndrome 2)

Μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 έχουν αναφερθεί σε αρκετά περιστατικά του KS κληρονομούμενα με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα από διάφορες ερευνητικές ομάδες⁵⁻⁹. Υπολογίζεται ότι αυτές ευθύνονται για ποσοστό περίπου 10% των περιπτώσεων με KS. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις στο KAL1 οι οποίες γενικά οδηγούν σε σοβαρές φαινοτυπικές εκδηλώσεις, οι μεταλλαγές στο FGFR1 φαίνεται πως συνδέονται με μια ποικιλία κατά τη φαινοτυπική τους έκφραση (βλέπε Συσχετίσεις γονότυπου - φαινότυπου).

■ PROKR2 και PROK2

Η κατανόηση της μοριακής αιτιοπαθογένειας του KS εμπλουτίστηκε πρόσφατα¹⁰ με τον εντοπισμό μεταλλάξεων στα γονίδια της προκινετισίνης 2 (PROK2) και του υποδοχέα της (PROKR2). Χρησιμοποιώντας την τεχνική της ανάλυσης της αλληλουχίας των βάσεων του DNA στους υπό μελέτη πληθυσμούς, 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

Πρόσφατα, ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο CHD7² το συγκαταλέγει στην οικογένεια των γονιδίων που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια του KS. Χρησιμοποιώντας την τεχνική της ανάλυσης της αλληλουχίας των βάσεων του DNA στους υπό μελέτη πληθυσμούς, πρόσφατες ερευνητικές μελέτες ανέδειξαν την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο CHD7 σε ασθενείς με σύνδρομο CHARGE και επικαλυπτόμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα με το σύνδρομο Kallmann².

2.8. Γενετική συμβουλευτική

Μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1 είναι υπεύθυνες για τον τύπο 1 του συνδρόμου Kallmann (KS1) που μεταδίδεται με φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο Kallmann 2 (KS2) και κληρονομούνται με αυτοσωμικό 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 PROK2 ευθύνονται για τον τύπο 4 του συνδρόμου (KS4) που κληρονομείται τόσο με αυτοσωμικό 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 δύναται 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.

2.9. Γενετικά συνδεδεμένες διαταραχές

KAL1. Απαλείψεις των γονιδίων στο τελικό άκρο της περιοχής Χρ22.3, συμπεριλαμβανομένου του KAL1, οδηγούν σε ένα σύνδρομο συνεχόμενων γονιδίων που χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, διάστικτη χονδροδυσπλασία, νοητική υστέρηση, φυλοσύνδετη μορφή ιχθύασης λόγω ανεπάρκειας στεροειδικής σουλφατάσης και σύνδρομο Kallmann.

FGFR1. Εκτός από το KS με μεγάλη ποικιλία στην φαινοτυπική έκφραση, η μοναδική άλλη διαταραχή που συσχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 είναι ο τύπος 1 του συνδρόμου Pfeiffer. Το σύνδρομο Pfeiffer τύπος 1 χαρακτηρίζεται από κρανιοσυνostώση, με μέτρια έως σοβαρή μεσοπροσωπική υποπλασία, συνήθως φυσιολογική νοητική λειτουργία, πλατιούς αντίχειρες που αποκλίνουν μέχρι το μέσον και μεγάλα δάκτυλα των ποδιών. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται κώφωση και υδροκέφαλος. Το 95% των περιστατικών με σύνδρομο Pfeiffer φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR2 και μόνο το 5% στο FGFR1.

CHD7. Σχετίζεται με ασθενείς με σύνδρομο CHARGE (παθολογικό χαρακτηριστικό προσώπιο, κώφωση, δυσμορφικά αυτιά, διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος) και επικαλυπτόμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα με το σύνδρομο Kallmann και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CHD7.

2.10. Συσχετισμοί γονότυπου – φαινότυπου

KAL1 (σύνδρομο Kallmann τύπου 1). Οι άνδρες με μεταλλάξεις στο KAL1 γονίδιο γενικά πάσχουν από σοβαρής μορφής υπογοναδισμό. Από διάφορες μελέτες μέτρησης των επιπέδων της LH στον ορό ασθενών, τα οποία αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείκτη της έκκρισης της GnRH, προκύπτει ότι στους ασθενείς με KS1 υπάρχει πλήρης απουσία της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH. Επίσης αυτοί οι ασθενείς έχουν πολύ μικρότερους όρχεις κατά την πρώτη επίσκεψη στον ιατρό και μεγαλύτερα ποσοστά κρυσορχίας σε σχέση με άνδρες που πάσχουν από ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό¹¹.

FGFR1 (σύνδρομο Kallmann τύπου 2). Ο αναπαραγωγικός φαινότυπος ασθενών με μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία, ακόμα και μεταξύ ατόμων που ανήκουν στην ίδια οικογένεια και φέρουν πανομοιότυπες μεταλλάξεις. Πλήρης απουσία της ήβης χωρίς καθόλου σεξουαλική ωρίμανση, μερικού βαθμού σεξουαλική ωρίμανση ή απλή καθυστέρηση της εφηβείας μπορεί να εκδηλώνονται σε άτομα με την ίδια μετάλλαξη στο γονίδιο FGFR1. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί ακόμα και εντελώς υγιή άτομα με μετάλλαξη στο FGFR1 γονίδιο, αναδεικνύοντας την ατελή διεισδυτικότητα του φαινότυπου. Έτσι λοιπόν, μεταξύ ατόμων της ίδιας οικογένειας που φέρουν την ίδια μετάλλαξη στο FGFR1, ορισμένα έχουν ανώμαλο αναπαραγωγικό φαινότυπο και άλλα φυσιολογικό⁷. Ο φαινότυπος του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού είναι πιο επικρατής και πιο έκδηλος στους άνδρες με μεταλλάξεις στο FGFR1 απ' ό,τι στις γυναίκες.

2.11. Διεισδυτικότητα

Η διεισδυτικότητα για τον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι πλήρης στα άρρενα άτομα με μεταλλάξεις στο KAL1 γονίδιο. Αντίθετα είναι ατελής στα άτομα με μεταλλάξεις στο FGFR1, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατόμων με φυσιολογική λειτουργία γονάδων που φέρουν μετάλλαξη στο FGFR1 γονίδιο.

Η διεισδυτικότητα για την ανοσμία είναι πλήρης στα άρρενα άτομα με μεταλλάξεις στο KAL1. Αντίθετα ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό που φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR1 μπορεί να έχουν φυσιολογική όσφρηση, υποσμία ή ανοσμία.

3. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

3.1. Διάγνωση

Ο ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη λειτουργική ανεπάρκεια στην υποθαλαμική παραγωγή ή/και έκκριση της GnRH (ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός) χωρίς παρουσία συνοδού ανοσμίας. Ας σημειωθεί ότι το σύνδρομο Kallmann και ο ΙΥΥ είναι επικαλυπτόμενες οντότητες και είναι αδύνατον να διαχωριστούν πλήρως.

3.2. Επίπτωση

Η υπολογιζόμενη συχνότητα του Ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1:1.000 έως 1:10.000 και είναι ίδια στους άνδρες και στις γυναίκες.

3.3. Κλινική διάγνωση

Ο Ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη λειτουργική ανεπάρκεια στην υποθαλαμική παραγωγή ή/και έκκριση της GnRH (ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός) χωρίς παρουσία ανοσμίας και χωρίς άλλα συνοδά κλινικά συμπτώματα (είδε αντίστοιχο κεφάλαιο για KS).

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον Ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι τα ίδια με αυτά του KS με απουσία ανοσμίας και χωρίς άλλα συνοδά κλινικά συμπτώματα (είδε αντίστοιχο κεφάλαιο για KS).

3.4. Μοριακός γενετικός έλεγχος

Γονίδια. Τα υπεύθυνα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για τον Ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι τα γονίδια του υποδοχέα της GnRH (GnRHR), το γονίδιο GPR54 και τα γονίδια TAC3 και TACR3.

Η αιτιοπαθογένεια του ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού μόνο μερικώς έχει αρχίσει να γίνεται κατανοητή.

GnRH υποδοχέας. Μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH έχουν εντοπισθεί σε μικρό αριθμό οικογενειών με αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάδοση της νόσου (οικογενή 40% σποραδικά 16%)¹². Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περιστατικά αυτά χαρακτηρίζονται από μεγάλη κλινική ποικιλομορφία¹¹. Έχουν επίσης περιγραφεί ασθενείς οι οποίοι αν και δεν ανταποκρίνονται, με έκκριση των υποφυσιακών γοναδοτροπινών, στην κατά ώσεις εξωγενή χορήγηση GnRH μέσω ειδικής αντλίας δεν παρουσιάζουν παθογενετικές μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH¹³. 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 υπογοναδισμού¹³.

GPR54 (KISS1R). Ένα άλλο γονίδιο που εντοπίστηκε στη θέση 19p13.3 του χρωμοσώματος 19, είναι υπεύθυνο για μια ακόμη μορφή αυτοσωμικής υπολειπόμενης μετάδοσης της νόσου^{14,15}. Πρόκειται για το γονίδιο GPR54 (G protein-coupled

receptor gene) ή αλλιώς KISS1R. Ο υποδοχέας αυτός περιγράφηκε το 1999 χωρίς να είναι γνωστός ο προσδέτης του. Επρόκειτο για έναν ορφανό υποδοχέ (orphan receptor) έως το 2001 όταν ταυτοποιήθηκε ως προσδέτης του η ορμόνη κισπεπτίνη (Kispeptin) ή μεταστατίνη. Η ορμόνη αυτή εντοπίστηκε αρχικά σαν μία ουσία που ανέστειλε την εξάπλωση μεταστατικών μελανωμάτων (εξ' ου και το όνομα μεταστατίνη). Σύνομα υψηλά επίπεδα Κισπεπτίνης εντοπίστηκαν στο αίμα γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ σήμερα θεωρείται σαν ένας σημαντικός διεγέρτης της έκκρισης της GnRH που πυροδοτεί την έναρξη της εφηβείας. Οι πρώτοι ασθενείς με ΙΥΥ και μεταλλάξεις στο γονίδιο GPR54 ή KISS1R περιγράφηκαν το 2003. Οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή της ενδογενούς έκκρισης της GnRH και καθυστερημένη ή ακόμα και φυσιολογική απάντηση στην εξωγενή χορήγηση GnRH¹⁵. Μέχρι σήμερα, μεταλλάξεις του γονιδίου GPR54 έχουν εντοπιστεί σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σποραδικό Ιδιοπαθή Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό (ΙΥΥ) (1-2%).

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 κρυπορχία και αδυναμία ενήβωσης¹⁶ και δύο αδέρφια (αγόρι και κορίτσι) με οικογενή ΙΥΥ¹⁷. Οι ασθενείς αυτοί απαντούν στην εξωγενή χορήγηση GnRH κατά ώσεις με εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

TAC3, TACR3. Δύο νέα γονίδια προσετέθησαν πρόσφατα στη λίστα των γονιδίων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια του ΙΥΥ. Πρόκειται για το γονίδιο TAC3 το οποίο κωδικοποιεί την ορμόνη Νευροκινίνη Β και τον υποδοχέα της (TACR3). Η Νευροκινίνη Β εκφράζεται στους ίδιους υποθαλαμικούς νευρώνες που εκφράζεται και η κισπεπτίνη και έχει ανάλογη δράση στην πρόκληση της εφηβείας ρυθμίζοντας την έκκριση της GnRH¹⁸. Οι ασθενείς που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα παρουσιάζουν μικροφαλία και αδυναμία ενήβωσης και όλοι φέρουν ομόζυγες μεταλλάξεις. Συνολικά μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί μόλις 4 οικογένειες¹⁸.

HS 6-O-sulfotransferase 1 (HS6ST1). Ένα νέο γονίδιο προσετέθησαν πρόσφατα στην αιτιοπαθογένεια του ΙΥΥ. Πρόκειται για το γονίδιο HS6-O-σουλφοτρανσφεράση 1 (Heparan Sulphate 6-O-sulfotransferase 1). Οι ασθενείς που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα παρουσιάζουν αδυναμία ενήβωσης ή ατελή ενήβωση σαν αποτέλεσμα της διαταραχής της ανάπτυξης και της λειτουργικότητας των πυρήνων της GnRH¹⁹.

Ετερόζυγες μεταλλάξεις σε λειτουργική αμηνόρροια. Μεταλλάξεις στα γονίδια FGFR1, PROKR, 2, KAL1 και GNRH σε ετεροζυγωτία έχουν πρόσφατα εντοπιστεί και σε ποσοστό γυναικών με λειτουργική αμηνόρροια²⁰.

3.5. Γενετική συμβουλευτική

Μεταλλάξεις στα γονίδια GnRHR, GPR54 TAC3 και TACR3 είναι υπεύθυνες για τον ΙΥΥ που μεταδίδεται με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Στην αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή του συνδρόμου, από την οποία πάσχουν άνδρες και γυναίκες στο ίδιο ποσοστό, το 70-80% περίπου των περιστατικών είναι σποραδικά. Τα παιδιά που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη δεν θα νοσήσουν, θα είναι υγιείς φορείς. Θα νοσήσουν τα εγγόνια τους αν και ο άλλος γεννήτορας είναι υγιής φορέας σε ποσοστό 25%.

3.6. Γενετικά συνδεδεμένες διαταραχές

Στον ΙΥΥ δεν υπάρχουν γενετικά συνδεδεμένες διαταραχές.

3.7. Συσχετισμοί γονότυπου – φαινότυπου

Λόγω της απουσίας συνοδών κλινικών συμπτωμάτων στον ΙΥΥ δεν υπάρχουν συσχετισμοί γονότυπου – φαινότυπου (Πίνακας 2).

3.8. 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

Πίνακας 2. Μοριακή Γενετική Ιδιοπαθούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού (ΙΥΥ).

Γονίδιο	Γενετικός τόπος	Πρωτεΐνη	Συχνότητα μεταλλάξεων
GnRHR	4q21.2	Υποδοχέας της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνης	~15 – 40%
GPR54	19p13.3	Υποδοχέας της Κισπεπτίνης	~5%
GnRH	8p21-p11.2	Η εκλυτική των γοναδοτροπινών ορμόνη	Σπάνια
TAC3, TACR3	12q13-q21 και 4q25	Η Νευροκίνη και ο Υποδοχέας της	Σπάνια
HS6-O-sulfotransferase 1 (HS6ST1)	2q21	HS6-O-σουλφοτρανσφεράση 1	Σπάνια ~2%

ποικιλομορφία ανάμεσα στα πάσχοντα μέλη αυτής. Η τεκμηρίωση δι-γονιδιακών μεταλλάξεων υποδηλώνει ότι ο ΥΥ ίσως θα πρέπει να μη θεωρείται πλέον μονογονιδιακό νόσημα, αλλά και δι-γονιδιακό, και ενδεχομένως ολιγογονιδιακό νόσημα.

3.9. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και συγγενής υποπλασία επινεφριδίων

Η συγγενής υποπλασία επινεφριδίων εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Κατά την εφηβεία παρουσιάζεται αδυναμία ενήβωσης λόγω υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων NR0B1 που κωδικοποιεί την 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 υποφυσιικά 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 νεογνική 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.

3.10. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και παρεγκεφαλική αταξία

Συνυπάρχει παρεγκεφαλική αταξία τύπου Holmes. Στην 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 υποφυσιικών 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 παρεγκεφαλική αταξία μπορεί να συνοδεύεται από πνευματική καθυστέρηση, νευροαισθητική βαρηκοΐα, πολυνευροπάθεια, χορειοδυστροφία, και κοντό ανάστημα.

3.11. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και σύνδρομο Prader Willi και Laurence-Moon-Bield

Και στα δύο σύνδρομα η διάγνωση τίθεται στην 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 στην 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 κρυπορχία, με αυξημένη FSH και χαμηλή ανασταλτίνη, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη μικτής βλάβης, λόγω πρωτοπαθούς διαταραχής ωρίμανσης των κυττάρων Sertoli.

3.12. Θεραπεία

Για την επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, χορηγούνται σταδιακά αυξανόμενες δόσεις γοναδικών στεροειδών (σκευάσματα τεστοστερόνης) ή ενέσεις hCG στους άνδρες, και σκευάσματα οιστρογόνων και προγεσταγόνων στις γυναίκες.

Για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες εφαρμόζεται είτε συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες [hCG και ανασυνδυασμένη FSH (rFSH) ή ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG)] είτε κατά ώσεις εξωγενή χορήγηση GnRH με ειδική αντλία έγχυσης.

Για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και της ωορρηξίας στις γυναίκες προτείνεται η κατά ώσεις θεραπεία με GnRH ή η συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Η εξωσωματική γονιμοποίηση παραμένει μια επιλογή στις περιπτώσεις που επιμένει η υπογονιμότητα (ποσοστό μικρότερο του 10% των περιστατικών).

Παρακολούθηση. Οι ασθενείς παρακολουθούνται με καταγραφή της σεξουαλικής ωρίμανσης με βάση την κλίμακα Tanner (I έως V), με ορμονικό προσδιορισμό στον ορό των επιπέδων της LH, FSH, και ολικής τεστοστερόνης (T) στους άνδρες και οιστραδιόλης (E_2) στις γυναίκες και με μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) όταν κρίνεται απαραίτητο.

Θεραπεία των κλινικών εκδηλώσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΙΥΥ περιλαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με στεροειδή του φύλου, θεραπεία με γοναδοτροπίνες και κατά ώσεις εξωγενή χορήγηση GnRH. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από τον εκάστοτε θεραπευτικό στόχο: (α) επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, (β) επαγωγή γονιμότητας.

Επαγωγή σεξουαλικής ωρίμανσης. Καθώς η πλειοψηφία των περιστατικών με

υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό παρουσιάζουν απουσία της ήβης και είναι σεξουαλικά ανώριμα άτομα, μία από τις αρχικές προκλήσεις για τον κλινικό ιατρό είναι η επαγωγή της σεξουαλικής ωρίμανσης. Όταν η γονιμότητα δεν είναι άμεσα επιθυμητή, η ορμονική υποκατάσταση με στεροειδή των γονάδων είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία. Η θεραπεία αρχίζει με χαμηλές δόσεις που σταδιακά αυξάνονται παράλληλα με την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης. Στους έφηβους ή ενήλικους άνδρες με προεφηβικά χαρακτηριστικά, η φυσιολογική σεξουαλική ωρίμανση μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση σκευασμάτων τεστοστερόνης. Προτιμούνται τα ενδομυϊκώς ενέσιμα σκευάσματα και τα διαδερμικά σκευάσματα τεστοστερόνης (γέλη, διαδερμικά επιθέματα).

- Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα έναρξης είναι 25 – 50 mg κάποιου μακράς δράσης εστέρα τεστοστερόνης (κυπιονική, ενανθική) ενδομυϊκώς χορηγούμενου κάθε 2 εβδομάδες.
- Η δόση σταδιακά αυξάνεται κατά 25 – 50 mg κάθε 2 ή 3 μήνες μέχρι να επιτευχθεί πλήρης σεξουαλική ωρίμανση.
- Όταν φθάσουμε τη δόση ενηλίκων (200mg κάθε 2 εβδομάδες), περαιτέρω τροποποιήσεις στη δοσολογία μπορούν να γίνουν ανάλογα με τα επίπεδα τεστοστερόνης του ορού.
- Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται εφ' όρου ζωής έτσι ώστε να διατηρούνται τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και να εξασφαλίζεται η φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία, η κατάλληλη μυϊκή και οστική μάζα, και ο φυσιολογικός αριθμός ερυθροκυττάρων αίματος.
- Εκτός από τα ενέσιμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και τα διαδερμικά σκευάσματα τεστοστερόνης (γέλη, διαδερμικά οσχεϊκά επιθέματα, διαδερμικά μη οσχεϊκά επιθέματα). Τα πλεονεκτήματα της διαδερμικής σε σχέση με την ενδομυϊκή χορήγηση είναι η διατήρηση των επιπέδων T ορού εντός των φυσιολογικών ορίων με αποτέλεσμα να μην παρατηρούνται διακυμάνσεις στη διάθεση και στη libido, ενώ επιτυγχάνεται και η μίμηση του φυσιολογικού κirkάδιου ρυθμού έκκρισης της τεστοστερόνης. Επιπλέον αποφεύγονται οι δυνητικά επώδυνες βαθιές μυϊκές ενέσεις.

Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG). Παρόλο που η θεραπεία με hCG μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του όρχη και να επάγει τη φυσιολογική σεξουαλική ωρίμανση στον άνδρα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος ανάπτυξης γυναικομαστίας. Σε κάθε περίπτωση, η τελική απόφαση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας θα πρέπει να στηρίζεται στις προτιμήσεις του ασθενούς. Η θεραπεία με hCG συνήθως αρχίζει με χορήγηση 1.000 IU ενδομυϊκά ή υποδόρια κάθε δεύτερη μέρα μέχρι να επιτευχθούν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό. Ανάλογα με τον αρχικό όγκο όρχεων μερικοί άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με hCG μπορούν να πετύχουν ικανοποιητική σπερματογένεση και να τεκνοποιήσουν χωρίς άλλη αγωγή.

Στις γυναίκες με IYY/KS, αρχικά χορηγείται μονοθεραπεία με οιστρογόνα, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη δυνατή ανάπτυξη του στήθους. Μετά από περίπου έξι μήνες, διάστημα κατά το οποίο συνήθως επιτυγχάνεται πλήρης ωρίμανση του στήθους, προστίθεται στην αγωγή κάποιο προγεσταγόνο για την προστασία του ενδομητρίου.

Μια μεγάλη ποικιλία σκευασμάτων με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεσταγόνου είναι σήμερα διαθέσιμα και χορηγούνται είτε κυκλικά (όταν συμπεριλαμβάνεται διάστημα χωρίς θεραπεία), είτε κατά συνεχή τρόπο (όταν το οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς). Οι προτιμήσεις της ασθενούς παίζουν σημαντικό ρόλο κατά την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου, λαμβάνοντας πάντα υπόψη ότι σκευάσματα με χαμηλές δόσεις οιστρογόνου θα πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες με διαταραχές πηκτικότητας (θρομβοφιλία παράγοντα V Leiden).

Επαγωγή Γονιμότητας. Στους άνδρες με ΙΥΥ/KS, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης βοηθάει στη διατήρηση της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, η εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπινών είναι απαραίτητη για να αποκατασταθεί η γονιμότητα στους άνδρες με ΙΥΥ ή σύνδρομο Kallmann.

Θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Παραδοσιακά, για τη διέγερση της σπερματογένεσης χρησιμοποιείται η εξωγενής χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) σε συνδυασμό είτε με ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG) είτε με ανασυνδυασμένη θυλακιοτρόπο ορμόνη (rFSH). Η θεραπεία αρχίζει συνήθως με χορήγηση 1.500 IU hCG ενδομυϊκά ή υποδόρια κάθε δεύτερη μέρα με στόχο τη φυσιολογικοποίηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό. Ανάλογα με τον προ θεραπείας αρχικό όγκο όρχεων μερικοί άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με hCG μπορούν να πετύχουν ικανοποιητική σπερματογένεση και να τεκνοποιήσουν χωρίς άλλη αγωγή. Ωστόσο εάν μετά από 6 – 9 μήνες, η ανάλυση σπέρματος αποκαλύψει επιμένουσα αζωοσπερμία ή σοβαρού βαθμού олиγοσπερμία, στην αγωγή προστίθεται η εξωγενής χορήγηση FSH σε δόσεις που κυμαίνονται από 37,5 έως 75 IU είτε ως hMG είτε ως rFSH.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην παρακολούθηση του όγκου των όρχεων, καθώς αυτός είναι ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας της σπερματογένεσης. Στην πράξη, στην ανάλυση σπέρματος δεν εμφανίζονται σπερματοζωάρια έως ότου ο όγκος του όρχι φθάσει τα 8 ml. Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κρυπορχίας, η μορφολογία και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων είναι φυσιολογικές και η γονιμοποίηση του ωαρίου μπορεί να επιτευχθεί ακόμα και με σχετικά χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων.

Κατά ώσεις χορήγηση GnRH. Μια εναλλακτική θεραπεία για τη διέγερση της σπερματογένεσης είναι η εξωγενής χορήγηση GnRH κατά ώσεις. Καθώς η πρωταρχική βλάβη στον ΙΥΥ και στο KS εντοπίζεται στον υποθάλαμο, η υπόφυση συνήθως απαντά φυσιολογικά στην εξωγενή χορήγηση φυσιολογικών δόσεων GnRH.

Η υποδόρια κατά ώσεις χορήγηση GnRH μέσω μιας φορητής αντλίας η οποία απελευθερώνει ρυθμιζόμενες δόσεις GnRH κάθε 2 ώρες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την αύξηση του όρχι και για τη διέγερση της σπερματογένεσης¹¹. Παρόλο που τόσο η συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες όσο και η κατά ώσεις χορήγηση GnRH φαίνεται ότι διεγείρουν τη φυσιολογική σπερματογένεση στους άνδρες με ΙΥΥ ή KS σε ποσοστό 90 – 95%, μερικοί ασθενείς ίσως έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη χορήγηση GnRH. Ωστόσο, η κατά ώσεις θεραπεία με GnRH δεν έχει εγκριθεί ακόμα από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων των Η.Π.Α. (FDA) για τη θεραπεία της υπογονιμότητας στους άνδρες και συνεπώς είναι διαθέσιμη μόνο σε εξειδικευμένα ερευνητικά κέντρα.

Στους περισσότερους άνδρες με ΙΥΥ επιτυγχάνεται φυσιολογική σπερματογένεση είτε με συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες είτε με κατά ώσεις χορήγηση

GnRH. Επειδή οι άνδρες με ΙΥΥ (κυρίως όσοι δεν έχουν ιστορικό κρυφορχίας) συνήθως δεν αντιμετωπίζουν πρόβλημα στη λειτουργικότητα (μορφολογία-κινητικότητα) των σπερματοζωαρίων, η γονιμοποίηση του ωαρίου επιτυγχάνεται ακόμα και με χαμηλούς αριθμούς σπερματοζωαρίων. Για τις περιπτώσεις εκείνες που παραμένει η υπογονιμότητα παρά την επιτυχή σπερματογένεση, προτείνεται η εξωσωματική γονιμοποίηση.

Θεραπεία με γοναδοτροπίνες ή κατά ώσεις χορήγηση GnRH. Η κατά ώσεις χορήγηση GnRH έχει εγκριθεί από τον FDA ως θεραπεία για την πρόκληση ωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η ενδοφλέβια χορήγηση μεταβαλλόμενων δόσεων GnRH με διάφορες συχνότητες κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου μιμείται με αρκετή ακρίβεια τα φυσιολογικά κυκλικά δυναμικά έκκρισης της GnRH, με αποτέλεσμα να επιφέρει την ωορρηξία ενός και μόνο ωοθυλακίου. Αυτό είναι και το πλεονέκτημα σε σχέση με τη συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες, η οποία προκαλεί υπερωορρηξία οδηγώντας σε μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης πολύδυμων κυήσεων και συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών. Ωστόσο με οποιαδήποτε από τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, το ποσοστό σύλληψης ανέρχεται περίπου στο 30% ανά ωορρηκτικό κύκλο.

3.13. Παρακολούθηση

Λειτουργία γονάδων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται ως εξής:

- Καταγραφή της σεξουαλικής ωρίμανσης σύμφωνα με την κλίμακα Tanner, καθώς επίσης και μέτρηση του όγκου του όρχι για τους άρρενες.
- Μέτρηση των επιπέδων των γοναδοτροφινών του ορού (LH, FSH), της ολικής τεστοστερόνης ορού (T) για τους άνδρες και της οιστραδιόλης (E_2) για τις γυναίκες.

Μέτρηση οστικής πυκνότητας. Εκτός από τη θεραπεία του υπογοναδισμού, στα άτομα με ΙΥΥ/KS πρέπει να εκτιμάται η πιθανή μείωση της οστικής μάζας ως αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων των γοναδικών στεροειδών στην κυκλοφορία του αίματος. Ανάλογα με το χρόνο έναρξης της εφηβείας, τη διάρκεια του υπογοναδισμού και άλλους παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης (π.χ. κάπνισμα, χρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μέτρησης της οστικής πυκνότητας και η έναρξη ειδικής θεραπευτικής αγωγής σε περιπτώσεις οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης.

Ειδικές προφυλάξεις. Όταν χρησιμοποιείται η γέλη τεστοστερόνης ως θεραπεία ανδρογονικής υποκατάστασης στους άνδρες, πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προφύλαξη ώστε να αποφεύγεται η επαφή του δέρματος του ασθενούς όπου έχει τοποθετηθεί η γέλη με άλλα άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος. Από διάφορες μελέτες προκύπτει η μετάδοση κλινικά δραστικών επιπέδων τεστοστερόνης από τον ασθενή προς άτομα του οικείου περιβάλλοντος (σύζυγος, παιδιά).

Έλεγχος συγγενών. Ο γενετικός έλεγχος συγγενών των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΙΥΥ/KS πραγματοποιείται μόνο στις περιπτώσεις που έχει ανιχνευθεί η ενοχοποιούμενη μετάλλαξη σε μία οικογένεια (π.χ. έλεγχος του αδερφού ασθενούς με γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο KAL1 του οποίου η μητέρα είναι γνωστή φορέας). Ωστόσο, εξαιτίας της ποικιλομορφίας κατά την έκφραση του

φαινότυπου (κυρίως στις περιπτώσεις μεταλλάξεων στο γονίδιο FGFR1), παραμένει άγνωστο εάν ένα προεφηβικό παιδί με μια γνωστή ενοχοποιούμενη μετάλλαξη θα εμφανίσει φυσιολογική εφηβεία ή καθυστέρηση της εφηβείας ή πλήρη απουσία σημείων εξέλιξης της ήβης. Συνεπώς, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να ξεκινήσει μόνο όταν ο ΙΥΥ ή το σύνδρομο Kallmann διαγνωσθεί κλινικά ως αδυναμία εισόδου στην εφηβεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Georgopoulos NA, Koika V, Galli-Tsinopoulou A, et al. Renal dysgenesis and KAL1 gene defects in patients with sporadic Kallmann syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:1311-7.
2. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 2009;75:65-71.
3. 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* 1997;82:213-7.
4. Georgopoulos NA, Koika V, Varnavas P, et al. Can Kallmann Syndrome be occasionally diagnosed during childhood? Genetic diagnosis in a child with associated renal agenesis and mirror movements. *Asian J Androl* 2009;11:521-3.
5. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss of function mutations in FGFR 1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature Genetics* 2003;33:1-3.
6. Sato N, Katsumata N, Kagami M et al. 2004 Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1(KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1079-88.
7. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno JS Jr, Dwyer AA, Plummer L, Fliers E, Boepple P, Hayes F, Seminara S, Hughes VA, Ma J, Bouloux P, Mohammadi M, Crowley WF Jr. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol* 2006;25:60-9.
8. Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing A, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:6281-6.
9. Trarbach EB, Costa EM, Versiani B, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 1 mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism with and without anosmia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4006-12.
10. Dode C, Teixeira L, Levilliers J, et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2006;201648-52.
11. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, 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* 2002;87:152-60.
12. De Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Milgrom E, Schaison G. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997;337:1597-602.
13. Vagenakis GA, Sgourou A, Papachatzopoulou A, Kourounis G, Papavassiliou AG, Georgopoulos NA. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-1 gene, the GnRH receptor gene, and their promoters in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with or without resistance to GnRH action. *Fertil Steril* 2005; 84:1762-65.

14. Acierno JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Crowley WF, Seminara SB A locus for autosomal recessive idiopathic hypogonadotropic hypogonadism on chromosome 19p13.3 *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2947-50.
15. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-27.
16. Chan YM, Broder-Fingert S, Wong KM, Seminara SB. Kisspeptin/Gpr54-independent GnRH activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol* 2009 [Epub ahead of print].
17. 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* 2009;360:2742-8.
18. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009;41:354-8.
19. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:11524-9.
20. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011;364:215-25.